

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002)

PCT

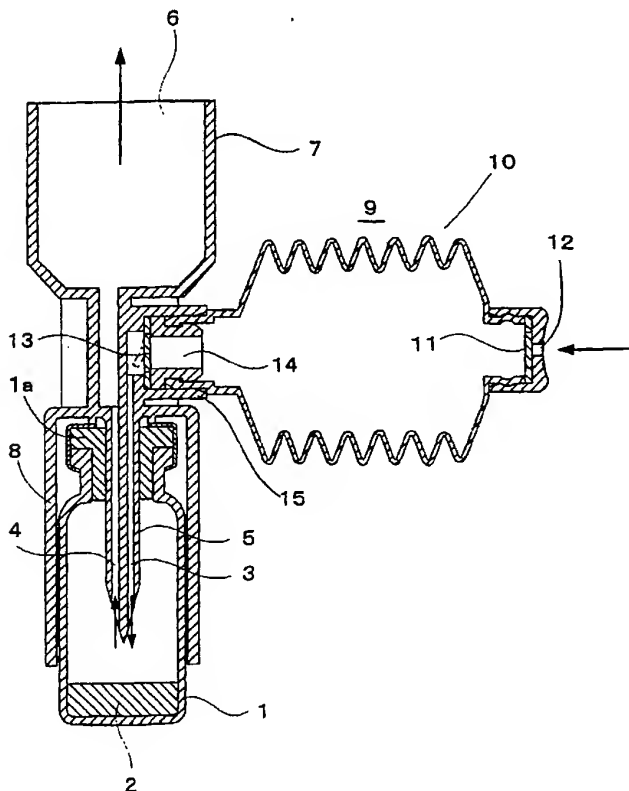
(10) 国際公開番号
WO 02/102445 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61M 15/00, A61K 9/12, 9/72 特願2002-111131 2002年4月12日 (12.04.2002) JP
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/05955 (71) 出願人: 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8535 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2002 年 6 月 14 日 (14.06.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (72) 発明者: 山下 親正 (YAMASHITA, Chikamasa); 〒772-0034 徳島県鳴門市大津町徳長字川向西ノ越11-5 Tokushima (JP). 茨木 茂 (IBARAGI, Shigeru); 〒771-1271 徳島県板野郡藍住町勝瑞字幸島111-26 Tokushima (JP). 福永 裕一郎 (FUKUNAGA, Yuichiro); 〒771-0203 徳島県板野郡北島町中村字宮北裏27リッヂde北島505号 Tokushima (JP). 赤木 亮之 (AKAGI, Akitsuna); 〒779-0225 徳島県鳴門市大麻町松字高麗2-36 Tokushima (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-182504 2001年6月15日 (15.06.2001) JP
特願2001-400871 2001年12月28日 (28.12.2001) JP

[続葉有]

(54) Title: DRY POWDER INHALATION SYSTEM FOR TRANSPULMONARY ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 経肺投与用乾燥粉末吸入システム



(57) Abstract: It is intended to provide a novel dry powder inhalation system for transpulmonary administration. This dry powder inhalation system for transpulmonary administration contains a single dose of the active ingredient and is characterized by comprising a combination of a container packed with a freeze-dried composition having the following properties: (i) being in the form of a non-powder cake; (ii) having a decay index of 0.015 or above; and (iii) upon an air impact having an air speed of at least 1 m/sec and an air flow rate of at least 17 ml/sec, being disintegrated into fine particles having an average particle diameter of 10 μ m or below or an effective particle ratio of 10% or above; with a device provided with means of imparting the above air impact to the freeze-dried composition in the above container and means of discharging the powdery freeze-dried composition having been disintegrated into fine particles from the container.

[続葉有]



(74) 代理人: 三枝 英二, 外(SAEGUSA,Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、経肺投与に適した新規な経肺投与用乾燥粉末吸入システムを提供する。本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、1回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の:

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
 - (ii) 0.015以上の崩壊指数を有する、及び
 - (iii) 少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる
- という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせることを特徴とする。

明 細 書

経肺投与用乾燥粉末吸入システム

5

技術分野

本発明は、経肺投与に適した新規な乾燥粉末吸入システムに関する。より詳細には、本発明は容器に収容して提供される凍結乾燥組成物を使用時に微粒子化することによって経肺投与に適した製剤形態に調製し、そのまま吸入投与できる経肺投与用乾燥粉末吸入システムに関する。

10

さらに、本発明は、当該経肺投与用乾燥粉末吸入システムに関連する下記の技術に関する。具体的には、かかる技術としては、使用時に経肺投与に適した微粒子粉末（経肺投与用乾燥粉末製剤）に調製可能な凍結乾燥組成物、当該経肺投与用乾燥粉末製剤の調製及び吸入に用いられるデバイス（装置／器具）、当該経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法、上記凍結乾燥組成物を用いた吸入による経肺投与方法、並びに経肺投与用乾燥粉末製剤を使用時に製造するための凍結乾燥組成物の使用などを挙げることができる。

15

尚、以下、本明細書において微粒子という用語は、微粒子化された粉末（微粉末）を含む意味で用いられる。

20

背景技術

一般的に、経肺投与に際しては、医薬品に含まれる有効成分の平均粒子径を10ミクロン以下、望ましくは5ミクロン以下にすることによって該有効成分を効率良く肺へ到達させることができることが知られている。このため、従来の経肺投与用吸入剤は、医薬品原体を予め経肺投与に適した粒子径にするために、スプレードライ法やジェットミル法などで微粒子を調製し、またはさらに加工処理をして、これを吸入デバイスに充填して提供されているのが現状である。

25

具体的には、特開平11-171760号公報には、乾燥粉末吸入剤として、（1）薬物微粒子のみからなる粉末状組成物を適当な容器に充填して

なる製剤、(2)薬物微粒子どうしが柔らかく造粒されて比較的大きな粒径を形成してなる粉末状組成物を適当な容器に充填してなる製剤、および

(3)薬物微粒子と該薬物微粒子より粒径の大きい賦形剤粒子(乳糖など)とが均一に混合された混合粒子からなる粉末状組成物を適当な容器に充填してなる製剤という、3種類のものが記載されている。またこれらの乾燥粉末吸入剤は気道内に投与されると、(1)は組成物中の該薬物微粒子が気管や気管支などの下気道に到達し沈着し、(2)は造粒された薬物が気道内を飛行中に微粒子に解離し、生成した薬物微粒子が気管や気管支などの下気道に到達し沈着し、(3)は賦形剤が口腔内、咽頭あるいは喉頭に沈着して、薬物微粒子のみが気管や気管支などの下気道に到達して沈着するといった挙動を示すことが記載されている。

このように、従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤は、予め吸入成分を望ましい微粒子に製造した後、またはこの微粒子を何らかの方法で加工したものを、吸入デバイスに充填したものをを用いて経肺投与されている。

通常、低分子薬物は微粒子化するために、スプレードライ法(例えば、特開平 11-171760 号公報等)やジェットミル法(例えば、特開 2001-151673 号公報等)等が用いられる。ここで用いられるジェットミル法は、1000L/min 以上の空気流量で、しかも音速以上の空気速度によって生じる空気衝撃を低分子薬物に与えて該薬物を微粒子化する方法であって、低い空気衝撃で薬物を微粒子化する方法については知られていない。

一方、ペプチドや蛋白質等の高分子薬物に関しては、例えば、添加剤を含む医薬原液のスプレー溶液をスプレードライ法によってワンステップで平均粒子径 5 ミクロン以下の微粒子とし、これを吸入デバイスに充填する方法(スプレードライ法: WO 95/31479)、ペプチドや蛋白質を添加剤と共に凍結乾燥し、次いで該凍結乾燥物をジェットミル等で微粒子化してこれを吸入デバイスに充填する方法が知られている(凍結乾燥—ジェットミル法; WO 91/16038)。

しかし、上記に示したスプレードライ法やジェットミル法で調製される従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤は、特にペプチドや蛋白質等の高分子薬

物には必ずしも理想的な製剤ではない。例えば、WO 95 / 3 1 4 7 9 に
スプレードライ工程中にインターフェロンが約 2 5 % 失活することが記載
されているように、スプレードライ法によると製造工程で蛋白質等が失活
し、薬物活性が低下することが予想される。尚、高分子薬物についても、
5 低分子薬物と同様に、低い空気衝撃で微粒子化する方法は知られていない。

また、スプレードライ法や凍結乾燥—ジェットミル法は、いずれも調製
した微粉末をスプレードライ装置またはジェットミル装置から回収して容
器に小分け充填するという操作が必要である。このため、かかる操作に伴
って、回収や充填ロスによる調製収率の低下及びそれに伴う原価コストの
10 上昇、並びに製剤への夾雑物の混入等という問題が不可避免的に生じてしま
う。また、一般に粉末を微量で精度良く小分け充填することは困難である。
従って、かかる粉末状での微量の小分け充填が必須であるスプレードライ
法や凍結乾燥—ジェットミル法によると必然的に高精度な微量粉末充填法
の確立が必要とされる。事実、USP 5, 8 2 6, 6 3 3 には、微粉末を粉
15 末充填するシステム、装置及び方法について詳細な内容が記載されている。

発明の開示

本発明は、上記従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤に関する種々の問題を
解決することを目的とするものである。具体的には、本発明は容器内に 1
20 回投与量の有効成分が予め小分け収容された凍結乾燥組成物を、該容器内
で使用時に経肺投与に適した粒子径に微粒子化し、そのまま吸入による経
肺投与に使用できる新規な製剤システム並びに投与システムを提供するこ
とを目的とするものである。

本発明者らは、上記目的を達成するため日夜鋭意研究を重ねていたところ、
25 薬理活性物質を所要量ごとに容器に小分け液充填して凍結乾燥法によ
り調製した非粉末状態の凍結乾燥組成物が、思いもよらず比較的低い空気
衝撃で該容器内に収納されたままで微粒子化できることを見出した。かか
る知見に基づいて、本発明者らは更に研究を重ねることによって、容器内
に非粉末状態で一回投与量収容された凍結乾燥組成物を、該組成物に所定

の空気衝撃を与えることができるように、容器内に所定の速度と流量で空気を導入する手段と微粒子化された粉末組成物を容器から排出する手段とを備えたデバイスと組み合わせて用いることによって、使用者において使用時（特に吸入時）に且つ簡単に、凍結乾燥された非粉末製剤を経肺投与に
5 適した微粒子状態に調製でき、この微粒子をそのまま吸入服用できることを見出した。また、当該経肺投与システムによれば、前述した従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤に関わる問題を全て解決できることを確認した。

すなわち、上記本発明の経肺投与システムによれば、製剤を粉末状で回収したり容器に充填する必要がなく、容器ごとに正確に液充填して凍結乾燥を行って調製されることから、極めて高い精度と調製収率を有し、また
10 コンタミネーションの問題もなく、経肺投与に供することができる。また、上記投与システムによれば、薬効成分である蛋白質やペプチド等が、スプレードライ法等のように製造工程で高温に曝されることがないので、高温曝露による薬理活性の低下が問題とならない。ゆえに本発明の投与システムは、特に、高価な薬物であるペプチドや蛋白質等の薬理活性物質について製造コストを低下させることができ、非常に有用なシステムである。
15

また、本発明の乾燥粉末吸入システムによれば極めて高い有効粒子割合（肺への薬剤の到達量：Fine Particle Fraction, Respirable Fraction）が得られ、薬物を効率良く肺へ到達することが可能となる。本発明の乾燥粉末吸入システムは、非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥組成物を経肺投与用の製剤として用いることを特徴とする。かかるケーキ状形態の凍結乾燥組成物を乾燥粉末吸入用デバイスに適用してなる本発明の乾燥粉末吸入システムによれば、従来の乾燥粉末吸入剤で採用される例えばジェットミル法やドライスプレー法に従って製造した予め経肺投与に適した大きさに微
20 粒子化してなる粉末状の製剤を本発明の乾燥粉末吸入用デバイスに適用した場合に比して、有意に高い有効粒子割合を得ることができる。
25

こうしたことから、本発明の乾燥粉末吸入システムは高性能な経肺投与システムとして位置づけることができる。

本発明はかかる知見に基づいて開発されたものである。

(I) 本発明には下記に掲げる経肺投与用乾燥粉末吸入システムが包含される。

当該経肺投与粉末吸入システムは、容器中に非粉末状態で存在している凍結乾燥組成物に所定の空気衝撃を与えることにより、該容器内で初めて該凍結乾燥組成物を平均粒子径10ミクロン以下の微粒子にすることのできる凍結乾燥組成物と容器中の該凍結乾燥組成物に上記空気衝撃を付与でき、更に生じた微粒子を排出できるデバイスを組み合わせてなるものである。

かかる経肺投与用乾燥粉末吸入システムの具体的な態様としては下記のもの挙げることができる。

ー (1) 1回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるを有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、

(2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせる、経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

(II) また、本発明には下記に掲げる、空気の衝撃によって経肺投与可能な程度に微粉化される凍結乾燥組成物が包含される。

ー 下記(i)～(iii)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

(III) さらに、本発明には上記経肺投与用乾燥粉末吸入システムに好適に使用される乾燥粉末吸入デバイスが包含される。

当該デバイスは、容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を空気の衝撃で微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられる。かかる乾燥粉末吸入デバイスとしては、①容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気衝撃を与えることのできる手段と、②微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えるものを挙げることができる。具体的には、下記の(a)噴射型乾燥粉末吸入デバイス、及び(b)自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスを挙げることができる。

(a) 噴射型乾燥粉末吸入デバイス：Active Powder Inhaler

容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成されてなる、経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

(b) 自己吸入型乾燥粉末吸入デバイス：Passive Powder Inhaler

容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器

内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成される、経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

5 (IV) さらに、本発明には下記に掲げる経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法が包含される。

ー 1 回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015 以上の崩壊指数を有する、及び

10 (iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる、
という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、少なくとも上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段を備えた
15 デバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入することによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子とすることを特徴とする、経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

(V) また、さらに本発明には上記の経肺投与用乾燥粉末吸入システム
20 用いることを特徴とする経肺投与方法が含まれる。当該経肺投与方法は、吸入投与時に使用者（患者）において、非粉末状態で容器内に収容された凍結乾燥組成物を、使用時に経肺投与可能な微粒子化状態に調製し、該微粒子形態の粉末状製剤を吸入投与することのできる方法である。当該投与方法には下記の態様が包含される。

25 ー 1 回投与量の有効成分を含有し、かつ下記：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015 以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン

以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる
という特性を有する凍結乾燥組成物に、
使用時に上記の空気衝撃を与えることによって平均粒子径10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上になるように微粒子化して、該微粒子
5 化された粉末を被験者に吸入投与させることを特徴とする、経肺投与方法。

(VI) また本発明には下記に掲げる凍結乾燥組成物の経肺投与への使用が包含される。

ー 1回投与量の有効成分を含み、下記：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
- 10 (ii) 0.015以上の崩壊指数を有する、及び
- (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる
という特性を有する凍結乾燥組成物を、使用時に上記平均粒子径または上
15 記有効粒子割合になるように微粒子化して用いる、上記凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用。

(VII) さらにまた本発明には、下記に掲げる経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用が包含される。

ー 吸入による経肺投与用の乾燥粉末製剤の製造のための、下記凍結乾燥組成物の使用：
20

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
- (ii) 崩壊指数が0.015以上である、及び
- (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、
25 という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるように微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

図 1 は、実施態様例 1 として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（噴射型 1）を示す断面図である。なお、図中、矢印は外部エアーの流れを示す（以下、図 2 及び 3 において同じ）。

また各符号の意味は下記の通りである：1．容器、1 a．口栓、2．凍結乾燥組成物、3．空気噴射流路、4．排出流路、5．針部、6．吸入口、7．吸気部材、8．筒状安全カバー、9．空気圧送手段、10．ペロー体、11．吸込弁、12．吸込口、13．吐出弁、14．吐出口、15．接続口（以下、図 2 ～ 11 において同じ）。

図 2 は、実施態様例 2 として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 1）を示す断面図である。また各符号の意味は下記の通りである：16．吸引流路、17．空気導入流路、18．吸入口、19．吸気部材（以下、図 3 において同じ）。

図 3 は、実施態様例 3 として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 2）を示す断面図である。

図 4 は、実施態様例 4 として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 3）を示す斜視図である。また各符号の意味は下記の通りである：21．ハウジング、22．ホルダー部、27．蓋、28．窓、32．マウスピース、32 a．マウスピースのキャップ、39．連結体（以下、図 5 ～ 13 において同じ）。

図 5 は、上記乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 3）の断面図である。また各符号の意味は下記の通りである：20．収容室、21 A．ヒンジ、23．ガイド部、24．ホルダー作動部、26．ハウジング本体、29．導入口、30．逆止弁、31．吸引口、33．隔壁部、35．取り出し体、36．レバー、37．機構部、39．連結体、40．ヒンジ、41．ヒンジ（以下、図 6 ～ 13 において同じ）。

図 6 の（a）は上記乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 3）の部分断面図、（b）は同乾燥粉末吸入デバイスの針部の側面図である。また各符号の意味は下記の通りである：16 a．吸引流路 16 の先端口、17 a．空気導入流路 17 の先端口、34．周壁部、42．第 2 導入路、42 a．隔壁

部 3 3 の導入溝、4 2 b. 周壁部 3 4 の導入溝、4 3. 隙間、4 4. 第 2 導入路 4 2 の一端、4 5. 第 2 導入路 4 2 の他端、4 6. 通気孔、4 7. 壁（以下、図 7～1 3 において同じ）。

図 7～1 0 は、上記乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 3）の動作を説明する断面図である。符号 2 5 は出し入れ口を示す。

図 1 1 は、本発明の他の実施態様である乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 4）の斜視図である。符号 4 8 は操作体を示す。

図 1 2 及び 1 3 は、本発明のその他の実施形態の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 5）の斜視図である。符号 4 9 は操作体を示す。

10 図 1 4 は、実施例 1 において乾燥粉末吸入デバイスから噴射された微粒子の粒度分布を示す図である。

図 1 5 は、実施例 2 において乾燥粉末吸入デバイスから噴射された微粒子の粒度分布を示す図である。

15 図 1 6 は、実施例 3 において乾燥粉末吸入デバイスから噴射された微粒子の粒度分布を示す図である。

図 1 7 は、実施例 4 において乾燥粉末吸入デバイスから噴射された微粒子の粒度分布を示す図である。

図 1 8 は、実施例 5 において乾燥粉末吸入デバイスから噴射された微粒子の粒度分布を示す図である。

20 図 1 9 は、実施例 6 において乾燥粉末吸入デバイスから噴射された微粒子の粒度分布を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

（1）乾燥粉末吸入デバイス

25 本発明で用いられる乾燥粉末吸入デバイスは、容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥製剤（凍結乾燥組成物）を該容器内で微粒子化し、該微粒子化した乾燥粉末製剤を使用者が吸入服用するために用いられるデバイスである。

当該デバイスは、①非粉末状の凍結乾燥組成物に、それを微粒子化し得

る程度の空気衝撃を与えることのできる手段、及び②微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を使用者に吸入投与することのできる手段を備えることによって、凍結乾燥組成物の微粒子化と使用者への吸入投与の両方を実施可能とするものである。なお、上記①の手段は凍結乾燥組成物を収容した容器内に、上記空気衝撃を備えた空気を導入する手段ということもできる。また②は容器内で微粒子化された粉末製剤を容器から排出する手段ということもできる。本発明においては、かかる手段を備えるものであれば、従来公知のものまた将来開発されるもののいずれのデバイスも使用することができる。

①の手段は、具体的には、容器に収容された凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる空気を、該容器に導入する手段によって実現することができる。なお当該①の手段には、容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気衝撃を与えることのできる手段であることもできる。②の手段によって若しくは該手段を介して、経肺投与に適した形態に調製された乾燥粉末製剤を患者などの使用者に吸入投与することができる。なお、②の手段には、さらに組成物が微粒子化または分散されるような、例えば部屋や流路が設けられていてもよい。

当該乾燥粉末吸入デバイスには、下記（a）に掲げる噴射型の乾燥粉末吸入デバイスと（b）に掲げる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスが含まれる。

（a）噴射型デバイス：Active powder inhaler

（a-1） 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、吸入に用いられるデバイスであって、

空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段、排出流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射

流路から前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出するように構成したことを特徴とする乾燥粉末吸入デバイス。

- 5 (a-2) 前記空気圧送手段は手動式であって、吸込弁付き吸込口と吐出弁付き吐出口とを有するペロー体を備え、吸込弁を閉じた状態で該ペロー体を縮めて吐出弁を開放することにより、吐出口に連通した針部の空気噴射流路を通じて前記ペロー体内の空気を容器内に圧送し、前記吐出弁を閉じ吸込弁を開いた状態で弾性復元力によって前記ペロー体を伸張させることにより前記ペロー体内に空気を導入するように構成されたことを特徴とする (a-1) に記載の乾燥粉末吸入デバイス。
- 10

(a-3) 一本の針部に前記空気噴射流路及び前記排出流路を形成したことを特徴とする上記 (a-1) 又は (a-2) に記載の乾燥粉末吸入デバイス。

- 15 (b) 自己吸入型デバイス: Passive powder inhaler

(b-1) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、吸入に用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

- 20 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、使用者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出するように構成したことを特徴とする乾燥粉末吸入デバイス。
- 25

(b-2) 使用者の一回の吸入によって、前記凍結乾燥組成物の大部分が微粒子化して前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする (b-1) に記載の乾燥粉末吸入デバイス。

(b-3) 一本の針部に前記吸引流路及び前記空気導入流路を形成した

ことを特徴とする（b-1）又は（b-2）に記載の乾燥粉末吸入デバイス。

容器内に空気を導入する手段（前述する①の手段）は、常圧で外部から空気を導入する手段であればよく、ジェットミルなどの圧縮空気を特段使用する必要はない。なお、外部から空気を導入する手段は、特に制限されず、例えば前述する噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合は、人為的に外部エアーを容器内に噴射導入する手段を採用することができ、また自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの場合は、使用者の吸入服用に伴う容器内の負圧化によって自然に外部エアーを容器内に吸引導入する手段を採用することができる。なお、前者噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合、人為的に外部エアーを容器内に噴射導入する方法は、手動であっても、任意の機械を使用して自動的に行う方法であってもよい。

本発明の乾燥粉末吸入デバイスは、噴射型及び自己吸入型の別を問わず、上記空気導入手段によって容器内に導入（流入）された外部エアー（空気）の衝撃（噴射圧）を利用して、容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥製剤を微粒子化することのできるものである。

なお、ここで用いられる容器としては、例えば凍結乾燥に供することのできるものを用いることができ、材質、形状などに特に制限されない。例えば、材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレンなどのポリオレフィン系を主とするプラスチック、ガラス、アルミ等が例示できる。また形状としては、円筒状、カップ状、三角柱（三角錐）、正方柱（正方錐）、六角柱（六角錐）、八角柱（八角錐）などを多角柱（多角錐）を例示することができる。

かかる効果を効率よく得るためには、凍結乾燥組成物を収容する容器の容量として、0.2～50ml、好ましくは0.2～25ml、より好ましくは1～15mlの範囲のものを使用することができる。また、容器の胴径として、 $\phi 2 \sim 100\text{mm}$ 、好ましくは $\phi 2 \sim 75\text{mm}$ 、より好ましくは $\phi 2 \sim 50\text{mm}$ のものを使用することが望ましい。

また、かかる容器内に収容する凍結乾燥組成物の量は、単位投与量（1

回投与量) または数回、具体的には2～3回投与量の有効成分を含む量であることが好ましい。より好ましくは単位投与量(1回投与量)の有効成分を含む量である。また、凍結乾燥組成物の具体的な量は、凍結乾燥組成物に含まれる有効成分の種類や配合量によっても異なり、吸入可能な量から適宜選択されて特に制限されないが、通常30mg以下、好ましくは20mg以下、より好ましくは10mg以下、特に好ましくは5mg以下である。

また、容器内に導入する外部エアー(空気)により生じる空気衝撃は少なくともヒトの1回若しくは数回の吸気動作によって容器内に空気が流入する空気流量やそれによって生じる空気速度によって規定される。勿論、容器の耐久性を限度として、これを越える空気流量や空気速度を持って外部エアーを導入することは特に制限されない。ヒトが1回吸入する空気流量は通常5～300L/分、より詳細には10～200L/分である。また、噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合、1回の空気の噴射量が5～100ml、好ましくは10～50mlとなるものを使用することができる。好ましくは容器内部に充填された凍結乾燥組成物の表面に少なくとも1m/secの空気速度によって生じる空気衝撃が当たるように調整することができる。より好ましい空気衝撃は少なくとも2m/secの空気速度によって生じる衝撃、さらに好ましくは少なくとも5m/secの空気速度によって生じる衝撃、よりさらに好ましくは少なくとも10m/secの空気速度によって生じる衝撃である。ここで空気衝撃の上限としては、特に制限されないが、例えば300m/secの空気速度によって生じる衝撃を挙げることができる。かかる上限として好ましくは250m/secの空気速度によって生じる衝撃、より好ましくは200m/secの空気速度によって生じる衝撃、よりさらに好ましくは150m/secの空気速度によって生じる衝撃である。

空気衝撃は、上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にある空気速度を備えた空気によって生じるものであればよく、特に制限されないが、例えば1～300m/sec、1～250m/sec、2～250m/sec、5～250m/sec、5～200m/sec、10～200m/sec、10～150

m/sec の範囲にある空気速度によって生じる衝撃を挙げることができる。

なお、ここで凍結乾燥組成物に付与される空気の速度は、下記のようにして測定することができる。すなわち、後述する実施態様例 1 で示した噴射型乾燥粉末吸入デバイスでは、ペロー体 10 に蓄えられている空気を空気噴射流路 3 から強制的に容器内に充填された凍結乾燥組成物（ケーキ状の凍結乾燥組成物：以下「凍結乾燥ケーキ」ともいう）に導入し、空気衝撃を与えて、結果として生じた微粒子が排出経路 4 から排出される機構を採用している。この場合、空気噴射流路 3 を流れる空気流量はペロー体 10 に蓄えられている空気量をその空気を容器に送り込む時間で割ることにより算出することができる。次いで、この空気流量を空気噴射流路 3 等の容器に空気を導入する流路の断面積で割ることにより、凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）に衝撃を与える空気速度を算出することができる。

$$\text{空気速度 (cm/sec)} = \text{空気流量 (ml=cm}^3\text{/sec)} \div \text{空気導入流路の断面積 (cm}^2\text{)}$$

具体的には、例えば、空気噴射流路 3 の孔径 $\phi 1.2\text{mm}$ 、排出経路の孔径 $\phi 1.8\text{mm}$ 、ペロー体 10 に蓄えられている空気量が約 20 ml に設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合、ペロー体 10 に蓄えられている約 20 ml の空気量を約 0.5 秒で空気噴射流路 3 から強制的に容器内の凍結乾燥組成物に導入した場合、空気流量は約 40 ml/sec となる。そこでこの値を空気導入流路（空気噴射流路）の断面積 ($0.06 \times 0.06 \times 3.14 = 0.0113\text{cm}^2$) で割ると、3540cm/sec となる。つまり、空気速度は約 35m/sec となる。

また、後述する実施態様例 2、3 及び 4 で示す自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスでは、空気導入流路 17 から流入した空気が凍結乾燥ケーキに衝撃を与えた後、結果として生じた微粒子が吸引流路 16 から排出される機構を採用しているため、空気導入流路 17 と吸引流路 16 の孔径が該流路を流れる空気流量を規定することになる。従って、容器に収容された凍結乾燥組成物に付与される空気速度は、空気導入流路 17 に流れる空気流量を測定し、これを空気導入流路 17 のノズルの断面積で割ることにより算出することができる。

$$\text{空気速度 (cm/sec)} = \text{空気流量 (ml=cm}^3\text{/sec)} \div \text{空気導入流路 17 の断面積 (cm}^2\text{)}$$

具体的には、ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia, Third Edition Supplement 2001, p113-115) に記載されている装置 A (Apparatus A) (ツインインピンジャー (Twin Impinger): Copley 社製, UK) のスロート部分に容器を含む吸入デバイスを装着させて、Flow Meter (KOFLOC DPM-3) を用いて空気導入流路 17 に流れる空気流量を測定する。

例えば、空気導入流路 17 の孔径を $\phi 1.99\text{mm}$ 、吸引流路の孔径を $\phi 1.99\text{mm}$ に設計された自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスにおいて、Flow Meter (KOFLOC DPM-3) を用いて測定された空気導入流路 17 に流れる空気流量が 17.7L/min 即ち、 295ml/sec であった場合に、空気速度は、この値を空気導入流路の断面積 ($0.0995 \times 0.0995 \times 3.14 = 0.0311\text{cm}^2$) で割ることによって得ることができる (9486cm/sec 、つまり 95m/sec)。

また容器内部に充填された凍結乾燥組成物に付与される空気の流量としては、少なくとも 17ml/sec を挙げることができる。空気の流量として、好ましくは少なくとも 20ml/sec 、より好ましくは少なくとも 25ml/sec である。ここで空気流量の上限としては、特に制限されないが、例えば 900L/min を挙げることができる。かかる上限として好ましくは 15L/sec 、より好ましくは 10L/sec 、さらに好ましくは 5L/sec 、さらにより好ましくは 4L/sec 、特に好ましくは 3L/sec である。具体的には、空気流量は上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあればよく、特に制限されないが、かかる範囲としては例えば $17\text{ml/sec} \sim 15\text{L/sec}$ 、 $20\text{ml/sec} \sim 10\text{L/sec}$ 、 $20\text{ml/sec} \sim 5\text{L/sec}$ 、 $20\text{ml/sec} \sim 4\text{L/sec}$ 、 $20\text{ml/sec} \sim 3\text{L/sec}$ 、 $25\text{ml/sec} \sim 3\text{L/sec}$ を挙げることができる。

また、本発明で用いる乾燥粉末吸入デバイスは、外部から導入された空気の衝撃圧を高める手段として、実施例で詳述する空気導入流路若しくは空気噴射流路を備えた針部のように、容器底部に収容された凍結乾燥組成物に接近させた状態で流路の吐出口、好ましくは細孔を備えた吐出口から空気を吐出させる手段を備えることができる。なお、かかる流路吐出口の孔径は、容器の大きさなどの関係で好ましい範囲が変動するため、特に制限されないが、直径 $\phi 0.3 \sim 10\text{mm}$ 、好ましくは $0.5 \sim 5\text{mm}$ 、より

好ましくは0.8～5 mm、さらに好ましくは1～4 mmの範囲であることができる。

かかる容器内への空気導入によって容器内に非粉末状態で收容されている凍結乾燥組成物を微粒子化することができる。ここで微粒子化の程度は、
5 経肺投与に適した粒子径となるものであればよく、平均粒子径として10 μ m以下、好ましくは5 μ m以下を挙げることができる。

なお、本発明において微粒子の平均粒子径とは、吸入剤に関する当業界において通常採用される平均粒子径を意味するものであり、具体的には幾何学的な粒子径ではなく、空気力学的な平均粒子径 (mass median
10 aerodynamic diameter, MMAD) を示すものである。当該空気力学的平均粒子径は、慣用方法によって求めることができる。具体的には、空気力学的平均粒子径は、例えば、人工肺モデルであるエアロブリザーを装着した乾式粒度分布計 (Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA,)、ツインインピンジャー (G.W. Hallworth and D.G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol.,
15 39, 966-972 (1987), 米国特許公報第 6153224 号)、マルチステージリギッドインピンジャー、マーブルミラーインパクター、アンダーセンカスケードインパクター等で測定される。また、B. Olsson らは、空気力学的平均粒子径が5 μ m以下の粒子の割合が増加するにつれて、肺へのデリバリーが増加することが報告している (B. Olsson et al: Respiratory Drug Delivery
20 V, 273-281 (1996)。このような肺にデリバリーできる量を推定する方法として、ツインインピンジャー、マルチステージリギッドインピンジャー、マーブルミラーインパクター、アンダーセンカスケードインパクター等で測定される有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) や Fine Particle Dose 等がある。

25 本発明においては、かかる有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) として10 %以上、好ましくは20 %以上、より好ましくは25 %以上、さらに好ましくは30 %以上、特に好ましくは35 %以上を挙げることができる。

なお、本発明で用いられる乾燥粉末吸入デバイスには下記 100～111 に掲

げる具体的態様物が含まれる：

100. 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を空気の衝撃で微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いる経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

5 101. 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

10 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする態様項 100 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

15 102. 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

20 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする態様項 100 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

25 103. 前記容器内へ一回の空気の噴射によって、前記凍結乾燥組成物が微粒子化して前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 101 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

104. 前記容器内への空気の噴射によって、前記凍結乾燥組成物が平均

粒子径 10 ミクロン以下、または有効粒子割合が 10 % 以上となるように微粒子化して、前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 101 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

105. 一本の針部に前記空気噴射流路及び前記排出流路が形成されてなる態様項 101 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

106. 被験者の一回の吸入によって、前記凍結乾燥組成物が微粒子化して前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 102 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

107. 被験者の吸入によって、前記凍結乾燥組成物が平均粒子径 10 ミクロン以下、または有効粒子割合が 10 % 以上となるように微粒子化して、前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 102 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

108. 一本の針部に前記吸引流路及び前記空気導入流路が形成されてなる態様項 102 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

109. 空気衝撃を受けることによって微粒子化する非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥組成物が収容され且つ口栓で密封された容器を保持するためのホルダー部と、

該容器内の前記凍結乾燥組成物に空気衝撃を与え、該空気衝撃により微粒子化された粉末状の前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための手段と、を備えた乾燥粉末吸入デバイスであって、

前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための吸引流路、及び外気を前記容器内に導入するための空気導入流路を有する針部と、

前記針部の前記吸引流路と連通する吸引口部と、

前記ホルダー部を前記針部の軸線方向にガイドするためのガイド部と、

前記ホルダー部に前記容器が保持された際に、当該容器を前記針部の針先に向けて前進させて容器の口栓を前記針先に突き刺し、また前記針先から後退させて容器の口栓を前記針先から引き離すための機構部、及び該機構部を操作する操作体を有し、該機構部は容器の口栓を前記針部に突き刺すのに要する力よりも小さい力で前記操作体を操作できるように構成され

ているホルダー作動部と、

前記針部を支持し、且つ、前記吸引口部と前記ガイド部と前記ホルダー作動部を設けるためのハウジングと、
を備え、

- 5 前記口栓を前記針部に突き刺して前記針部の吸引流路及び空気導入流路と前記容器内とを連通させると共に空気導入流路の先に前記凍結乾燥組成物を位置させた状態において、被験者の吸気圧で前記吸引口部から前記容器内の空気を吸入して、空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、前記容器内の凍結乾燥組成物に空気衝撃を与えることを
10 特徴とする態様項 108 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

110. 前記ハウジングは筒状に形成され、該ハウジングの先部に前記吸引口部を形成し、前記ハウジング内に前記ホルダーを介して前記容器を収容するための収納室を形成し、前記針先が前記収納室を向くように前記針部を前記ハウジング内に配設し、前記針部の空気導入流路と連通して外気を
15 を導入するための導入口を前記ハウジングの壁部に設け、

前記ホルダー作動部により前記ホルダー部を前記収納室内において前記ハウジングの軸線方向に前進及び後退させるように構成したことを特徴とする態様項 109 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

111. 前記ハウジングは、前記ホルダー部が後退した位置に前記容器の
20 出し入れ口が形成されたハウジング本体と、前記ハウジング本体にヒンジにて連結された前記出し入れ口の蓋とで形成され、

- ホルダー作動部は、前記蓋を倒して前記出し入れ口を閉じたときには、前記ホルダー部を針部の針先にむけて前進させ、前記蓋を起こして前記出し入れ口を開けたときには、前記ホルダー部を前記針先から後退させる前
25 記機構部を備え、且つ、前記蓋が前記機構部の操作体を兼ねるように構成されたことを特徴とする態様項 110 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

(2) 凍結乾燥組成物

本発明で用いられる凍結乾燥組成物は、単回若しくは数回投与の有効量の薬物を含む溶液を容器に液充填し、そのまま凍結乾燥することによって非粉末の乾燥状態に調製されてなる組成物である。好ましくは単回投与分の有効量の薬物を含む凍結乾燥組成物である。かかる非粉末状態の凍結乾燥組成物は、このように容器に小分けして液充填され、用時溶解型の注射剤等の凍結乾燥製剤（凍結乾燥組成物）の製造に一般的に用いられる製造方法を用いて製造されるが、調製される凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.015以上となるように適切な組成（有効成分、並びに該有効成分と併用する担体の種類及びその量）を選択することより、容器内に導入（流入）された空気の衝撃（空気衝撃、噴射圧）を受けることにより、瞬時もしくは速やかに経肺投与に適した粒子径まで微粒子化することができる。

なお、本発明でいう崩壊指数は、凍結乾燥組成物について下記の方法に従って測定することによって得ることができる当該凍結乾燥組成物固有の値である：

15 <崩壊指数>

胴径φ18mmあるいは胴径φ23mmの容器に、対象とする凍結乾燥組成物を構成する目的の成分を含有する溶液を0.2～0.5mlの範囲で液充填して、それを凍結乾燥する。次いで得られた非粉末状の凍結乾燥組成物に、n-ヘキサンを容器の壁を通じて静かに1.0ml滴下する。これを3000rpmで約10秒間攪拌させた混合液を光路長1mm、光路幅10mmのUVセルに投入し、速やかに分光光度計を用いて測定波長500nmで濁度を測定する。得られた濁度を凍結乾燥組成物を構成する成分の総量（重量）で割り、得られた値を崩壊指数と定義する。

ここで本発明の凍結乾燥組成物が備える崩壊指数の下限值としては、上記の0.015、好ましくは0.02、より好ましくは0.03、さらに好ましくは0.04、更により好ましくは0.05、特に好ましくは0.1を挙げることができる。また本発明の凍結乾燥組成物が備える崩壊指数の上限値としては特に制限されないが、1.5、好ましくは1、より好ましくは0.9、さらに好ましくは0.8、更により好ましくは0.7を挙

げることができる。好適には本発明の凍結乾燥組成物は、0.015以上であることを限度として、上記から任意に選択される下限値と上限値から構成される範囲内にある崩壊指数を有することが望ましい。例えば、崩壊指数の範囲として具体的には0.015～1.5、0.02～1、0.03～0.9、0.04～0.8、0.05～0.7、0.1～0.7を例示することができる。

また、本発明の凍結乾燥組成物は、凍結乾燥によって非粉末のケーキ状の形態に調製されることが望ましい。本発明において非粉末状の凍結乾燥組成物とは、溶液を凍結乾燥して得られる乾燥固体であり、通常、凍結乾燥ケーキと呼ばれるものを意味する。但し、凍結乾燥工程あるいはその後のハンドリングでケーキにひびが入ったり、数個の大きな塊になったり、一部が破損して粉状になったものも、本発明の効果を損なわないことを限度として本発明が対象とする非粉末状の凍結乾燥組成物に包含される。

本発明の凍結乾燥組成物は、前述するように、0.015以上の崩壊指数と、非粉末のケーキ状の形態を備えており、上記崩壊指数で表現される該凍結乾燥組成物の固有の性質に基づいて、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になることを特徴とするものである。

好ましい凍結乾燥組成物としては、上記空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下、好ましくは5ミクロン以下、または有効粒子割合が10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは25%以上、さらに好ましくは30%以上、特に好ましくは35%以上の微粒子になるものを挙げることができる。

なお、凍結乾燥組成物に与える空気衝撃は、前述するように1m/sec以上の空気速度及び17ml/sec以上の空気流量を有する空気によって生じる衝撃であれば特に制限されない。具体的には、上記の空気衝撃としては、1m/sec以上、好ましくは2m/sec以上、より好ましくは5m/sec以上、よりさらに好ましくは10m/sec以上の空気速度によって生じる衝撃を例示する

ことができる。ここで空気速度の上限としては、特に制限されないが、通常 300 m/sec、好ましくは 250 m/sec、より好ましくは 200 m/sec、よりさらに好ましくは 150 m/sec を挙げることができる。なお、空気速度は、上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあれば特に
5 制限されないが、具体的には 1～300 m/sec、1～250 m/sec、2～250 m/sec、5～250 m/sec、5～200 m/sec、10～200 m/sec、10～150 m/sec の範囲を挙げることができる。

また、上記の空気衝撃としては、通常 17 ml/sec 以上、好ましくは 20 ml/sec 以上、より好ましくは 25 ml/sec 以上の空気流量によって生じる衝撃を例示することができる。ここで空気流量の上限は、特に制限されない
10 が、900 L/min、好ましくは 15 L/sec、より好ましくは 10 L/sec、さらに好ましくは 5 L/sec、さらにより好ましくは 4 L/sec、特に好ましくは 3 L/sec である。具体的には、空気流量は上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあればよく、特に制限されないが、かかる範囲
15 としては例えば 17 ml/sec～15 L/sec、20 ml/sec～10 L/sec、20 ml/sec～5 L/sec、20 ml/sec～4 L/sec、20 ml/sec～3 L/sec、25 ml/sec～3 L/sec を挙げることができる。

本発明に用いられる薬物は原則として乾燥粉末吸入剤（経肺投与用乾燥粉末吸入剤）として使用できるものではあれば特に限定されないが、具体的には合成低分子薬物及び高分子薬物が挙げられる。なお、高分子薬物には、蛋白質、ペプチド又はポリペプチド、抗体、遺伝子、核酸、酵素、ホル
20 モンなどの生理活性成分が含まれる。また、薬物の対象疾患としては、場合により、全身療法と局所療法の2つが考えられる。

合成低分子薬物としては、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、
25 トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、モメタゾン、ブデソニド、サルブタモール、サルメテロール、プロカテロール、塩酸ブプレノルフィン、アポモルフィン、タキソール、及びトブラマイシン等の抗生物質などが挙げられる。

蛋白質、ペプチド又はポリペプチド、抗体、遺伝子、核酸、酵素、ホル

モン等の生理活性成分としては、例えば、インターフェロン (α , β , γ),
インターロイキン (例えばインターロイキン-1, 2, 3, 4, 5, 6,
7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18等),
抗インターロイキン-1 α 抗体, インターロイキン-1 受容体, インター
5 ロイキン受容体アンタゴニスト, インターロイキン-4 受容体, 抗インタ
ーロイキン-2 抗体, 抗インターロイキン-6 受容体抗体, インターロイ
キン-4 アンタゴニスト, インターロイキン-6 アンタゴニスト, 抗インタ
ーロイキン-8 抗体, ケモカイン受容体アンタゴニスト, 抗インターロ
イキン-7 受容体, 抗インターロイキン-7 抗体, 抗インターロイキン-
10 5 抗体, インターロイキン-5 受容体, 抗インターロイキン-9 抗体, イン
ターロイキン-9 受容体, 抗インターロイキン-10 抗体, インターロイ
キン-10 受容体, 抗インターロイキン-14 抗体, インターロイキン
-14 受容体, 抗インターロイキン-15 抗体, インターロイキン-15
受容体, インターロイキン-18 受容体, 抗インターロイキン-18 抗体,
15 エリスロポエチン (EPO), エリスロポエチン誘導体, 顆粒球コロニー刺激
因子 (G-CSF), 顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子 (GM-CSF), マク
ロファージ・コロニー刺激因子 (M-CSF), カルシトニン, インスリン, イ
ンスリン誘導体 (LisPro, NovoRapid, H0E901, NN-304 等), インスルノト
ロピン, インスリン様成長因子, グルカゴン, ソマトスタチンまたはその
20 アナログ, バソプレッシンまたはそのアナログ, アミリン, ヒト成長ホル
モン, 黄体形成ホルモン放出ホルモン, 卵胞刺激ホルモン, 成長ホルモン
放出因子, 副甲状腺ホルモン, 血管内皮細胞成長因子, 血小板由来増殖因
子, ケラチノサイト成長因子, 上皮細胞成長因子, 繊維芽細胞成長因子,
脳由来神経栄養因子, 毛様体神経栄養因子, 腫瘍壊死因子 (TNF), T N F
25 受容体, T N F 阻害剤, トランスフォーミング成長因子 (TGF), 肝細胞成
長因子 (HGF), 神経成長因子 (NGF), 血液幹細胞成長因子, 血小板増殖因子,
ナトリウム利尿ペプチド, 血液凝固因子, 血液肝細胞成長因子 (S-CSF),
FLT3 リガンド, 抗血小板凝集阻害モノクローン抗体, ティッシュ・プラス
ミノゲン・アクチベータまたはその誘導体, スーパーオキシド・ディ

5 スムターゼ, アンチセンス医薬, 免疫抑制剤 (例えば、シクロスポリン, タクロリムス水和物など), 癌抑制遺伝子 p53, 囊胞性線維症膜貫通型調節蛋白 (CFTR) 遺伝子, α -1 アンチトリプシン, トロンボポエチン (TPO), メタスタチン, デオキシリボヌクレアーゼ (Dnase), プロラクチン, オキシトシン, サイロトピン放出ホルモン (TRH), 殺菌性/透過性増加タンパク質 (BPI), 並びにインフルエンザワクチン, エイズワクチン, ロタウイルスワクチン, マラリアワクチン、及び Mtb72f 等の結核ワクチン等のワクチン製剤などを挙げることができる。

10 これらの有効成分は 1 種単独で又は 2 種以上組み合わせて使用することができる。なお、上記各種ペプチド類には、天然型ポリペプチド、遺伝子組み替え型ポリペプチド、化学合成によるポリペプチド等も包含される。

本発明で用いる凍結乾燥組成物は、最終調製物が上記の崩壊指数を充足するものであれば、上記の有効成分単独からなるものであってもよいし、また適切な担体を配合していてもよい。有効成分に加えて担体を併用する場合、使用できる担体の種類及びその量は、有効成分に配合されて調製される最終凍結乾燥組成物が上記の崩壊指数を充足し、本発明の効果（微粒子化）を達成できるものであれば特に制限されることなく、従来より凍結乾燥に使用されている担体を任意にまた所望量、使用することができる。

20 かかる担体として、具体的には、例えばバリン, ロイシン, イソロイシン, フェニルアラニン等の疎水性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド; グリシン, プロリン, アラニン、アルギニン、グルタミン酸等の親水性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド; アミノ酸の誘導體; 上記アミノ酸を同一または異なって 2 以上有するジペプチド、トリペプチドまたはこれらの塩若しくはアミドを挙げることができる。これらは 1 種若しくは 25 は 2 種以上組み合わせて用いることができる。ここでアミノ酸またはペプチドの塩としては、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属やカルシウムなどのアルカリ土類金属との塩; 磷酸、塩酸等の無機酸やスルホン酸等の有機酸との付加塩等を、またアミドとしては、例えば L-ロイシンアミド塩酸塩を挙げることができる。

また、担体として α -アミノ酸以外のアミノ酸を配合することもでき、かかるアミノ酸としては β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、ホモセリン、タウリン等を例示することができる。さらに他の担体として、ブドウ糖等の単糖類；ショ糖，麦芽糖，乳糖，トレハロース等の二糖類；マンニット等の糖アルコール，シクロデキストリン等のオリゴ糖類、デキストラン40
5 やプルラン等の多糖類；ポリエチレングリコール等の多価アルコール；カプリン酸ナトリウムなどの脂肪酸ナトリウム等を挙げることができる。なお，これらの担体は1種単独で配合されても，また2種以上組み合わせて配合されても良い。

10 この中でも有効成分を効率良く肺へ到達させる好ましい担体としては，具体的には，イソロイシン，バリン，ロイシン，フェニルアラニン等の疎水性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド；ロイシルーバリン，ロイシルーフェニルアラニン，フェニルアラニルーイソロイシン等の疎水性ジペプチド；およびロイシルーロイシルーロイシン，ロイシルーロイシルーバリン等の疎水性トリペプチドなどを例示することができる。これらもまた、1種単独で配合されても，2種以上組み合わせて配合されても良い。

凍結乾燥組成物に配合される有効成分（薬物）の含有割合は特に制限されないが，含有量として，20mg以下，好ましくは10mg以下，より好ましくは5mg以下，さらに好ましくは2mg以下，特に好ましくは1
20 mg以下を例示することができる。

また、上記担体の配合割合は、最終の凍結乾燥組成物が上記の崩壊指数を充足するものであれば、特に制限されない。限定はされないが、一つの目安として、凍結乾燥組成物100重量%あたり、通常0.1～100重量%未満、好ましくは1～100重量%未満、より好ましくは10～100重量%未満、特に好ましくは20～100重量%未満の範囲を例示することができる。
25

なお、本発明が対象とする凍結乾燥組成物には、上記の崩壊指数を充足し、本発明の効果を損なわないことを限度として、上記成分に加えて更に、乾燥前の溶液中での有効成分の安定化、乾燥後の有効成分の安定化、容器への有

効成分の吸着防止等のために、各種添加剤を配合してもよい。例えば、ヒト血清アルブミン、無機塩、界面活性剤、緩衝剤などを含んでいてもよい。界面活性剤には、通常医薬品に適用される界面活性剤であれば、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤の別を問わず、
5 広く用いることができる。好適には、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Twee n 型界面活性剤）、ソルビタントリオレート等の非イオン性界面活性剤を例示できる。

なお、本発明で用いられる凍結乾燥組成物には下記201～220に掲げる具体的態様物が含まれる：

- 10 201. 下記(i)～(iii)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：
(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
(ii) 崩壊指数が0.015以上である、及び
(iii) 少なくとも1 m/sec の空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン
15 以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。
202. 崩壊指数が0.02以上である、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。
203. 崩壊指数が0.015～1.5である、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。
- 20 204. 少なくとも2 m/sec の空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。
- 25 205. 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。
206. 少なくとも1 m/sec の空気速度及び少なくとも20 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン

以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。

207. 少なくとも1 m/secの空気速度及び17 ml/sec～15 L/secの範囲の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10
5 ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。

208. 空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になる態様項201に記載の凍結乾燥組成物。

10 209. 有効成分として合成低分子薬物を含む、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。

210. 有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物を含む、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。

211. 有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、
15 ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する態様項209に記載の凍結乾燥組成物。

212. 有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、態様項210に記載の凍結乾燥組成物。

20 213. 有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有する、態様項211に記載の凍結乾燥組成物。

214. 有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、態様項
25 212に記載の凍結乾燥組成物。

215. 水溶性組成物である態様項201に記載の凍結乾燥組成物。

216. 1回投与量の有効成分を含有するものである、態様項201に記載の凍結乾燥組成物。

217. 下記(1)～(3)の特性を有する態様項 201 に記載の凍結乾燥組成物:

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が 0.015～1.5 の範囲にある、及び

5 (iii) 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び 17 ml/sec～15 L/sec の範囲の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる。

218. 崩壊指数が 0.02～1.0 である、態様項 217 に記載の凍結乾燥組成物。

10 219. 空気速度が 1～250 m/sec である、態様項 217 に記載の凍結乾燥組成物。

220. 空気流量が 20 ml/sec～10 L/sec である、態様項 217 に記載の凍結乾燥組成物。

(3) 経肺投与用乾燥粉末吸入システム

15 本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、容器内に凍結乾燥されたままで粉碎等の処理がされことなく非粉末状態で存在している凍結乾燥組成物に空気の衝撃を与えることにより、該容器内で平均粒子径 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子とすることのできる組成を有した凍結乾燥組成物と所定の手段を備えた吸入デバイスとを組み合わせ
20 せてなるシステムである。当該経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、使用者が非粉末状態で提供される凍結乾燥組成物を使用時（吸入時）に、経肺投与に適した剤型である平均粒子径 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子からなる粉末製剤に自ら調製し、かつ投与（服用）することが可能となる。

25 当該経肺投与用乾燥粉末吸入システムの効果を効率良く得るためには、凍結乾燥組成物の組成、吸入デバイス及び容器等を適切に選択することが重要である。かかる乾燥粉末吸入デバイスとしては、①空気衝撃付与手段（あるいは空気導入手段）と②微粒子排出手段（あるいは吸入投与手段）を備え、前記①空気衝撃付与手段によって非粉末状態の凍結乾燥組成物を収容した

容器内に空気を導入（流入）し、導入（流入）された空気の衝撃（噴射圧）を利用して、該凍結乾燥組成物を微粒子化し、さらに前記②微粒子排出手段によって、上記①の手段で微粒子化された乾燥粉末組成物を容器から排出し、使用者にそのまま吸入投与することのできる乾燥粉末吸入デバイスを採用
5 することが好ましい。

かかるデバイスの一例として前述する本発明の乾燥粉末吸入デバイスを挙げるができる。また、上記デバイスの空気衝撃付与手段（空気導入手段）によって容器内に導入（流入）された空気の衝撃（噴射圧）で容易に微粒子となる凍結乾燥組成物としては、前述する本発明の凍結乾燥組成物を好
10 適に例示することができる。

すなわち、本発明の好適な経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、少なくとも使用時に、前述する本発明の凍結乾燥組成物を収容した容器と、前述する本発明の乾燥粉末吸入デバイスとを組み合わせ使用されるシステムである。すなわち、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、少なくとも吸入使用時には、前述する本発明の凍結乾燥組成物を収容した容器と、前述する本発明の乾燥粉末吸入デバイスとを備えてなるものである。
15

本発明の当該システムによれば、本発明の乾燥粉末吸入デバイスを用いて上記容器内に空気を導入して、その内部の凍結乾燥組成物に少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気の衝撃
20 を与えることによって、吸入による経肺投与が可能な粒子径を備えた乾燥粉末製剤を調製することができる。また、当該システムによれば、調製された乾燥粉末製剤を使用者にそのまま吸入経肺投与することができる。こうした意味で、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、吸入による経肺投与に適した乾燥粉末製剤の製造システムであるとともに、該乾燥粉末製剤を使
25 用者に経肺投与する投与システムであるといえる。

なお、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムには下記301～322に掲げる具体的態様物が含まれる：

301. (1) 1回投与量の有効成分を含有し、かつ下記：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が 0.015 以上である、及び

(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる特性

5 を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、

(2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスを組み合わせて用いられる経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

302. 吸入時に、上記容器と上記デバイスとが組み合わされて用いられる態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

303. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.02 以上である、態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

304. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.015 ~ 1.5 の範囲にある、態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

15 305. (iii) に記載する空気の衝撃が少なくとも 2 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

306. (iii) に記載する空気の衝撃が 1 ~ 300 m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

307. (iii) に記載する空気の衝撃が少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 20 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

25 308. (iii) に記載する空気の衝撃が少なくとも 1 m/sec の空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

309. 凍結乾燥組成物が、空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が 5 ミクロン以下またはその有効粒子割合が 20 % 以上の微粒子になる特性を有するものである、態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入シス

テム

310. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである、態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

311. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物を含むものである態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

312. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも 1 種を含有するものである、態様項 310 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

313. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも 1 種を含有するものである、態様項 311 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

314. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも 1 種を含有することを特徴とする、態様項 312 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

315. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも 1 種を含有するものである、態様項 313 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

316. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である、態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

317. デバイスとして

i) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイスまたは、

5 ii) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、
吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路
10 に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

318. デバイスとして

20 空気衝撃を受けることによって微粒子化する非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥組成物が収容され且つ口栓で密封された容器を保持するためのホルダー一部と、

該容器内の前記凍結乾燥組成物に空気衝撃を与え、該空気衝撃により微粒子化された粉末状の前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための手段と、を備えた乾燥粉末吸入デバイスであって、

25 前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための吸引流路、及び外気を前記容器内に導入するための空気導入流路を有する針部と、

前記針部の前記吸引流路と連通する吸引口部と、

前記ホルダー部を前記針部の軸線方向にガイドするためのガイド部と、

前記ホルダー部に前記容器が保持された際に、当該容器を前記針部の針

先に向けて前進させて容器の口栓を前記針先に突き刺し、また前記針先から後退させて容器の口栓を前記針先から引き離すための機構部、及び該機構部を操作する操作体を有し、該機構部は容器の口栓を前記針部に突き刺すのに要する力よりも小さい力で前記操作体を操作できるように構成されているホルダー作動部と、

前記針部を支持し、且つ、前記吸引口部と前記ガイド部と前記ホルダー作動部を設けるためのハウジングと、
を備え、

前記口栓を前記針部に突き刺して前記針部の吸引流路及び空気導入流路と前記容器内とを連通させると共に空気導入流路の先に前記凍結乾燥組成物を位置させた状態において、被験者の吸気圧で前記吸引口部から前記容器内の空気を吸入して、空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、前記容器内の凍結乾燥組成物に空気衝撃を与えることを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 317 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

319. (1) 1 回投与量の有効成分を含有し、かつ下記：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015～1.5 の範囲の崩壊指数を有する、及び

(iii) 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び 17 ml/sec～15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、

(2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせ用いられる、態様項 301 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム、

320. 崩壊指数が 0.02～1.0 である、態様項 319 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

321. 空気速度が1～250 m/secである、態様項319に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

322. 空気流量が20 ml/sec～10 L/secである、態様項319に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

5

(4) 乾燥粉末製剤の製造方法

また、本発明は、容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を該容器内で微粒子化することによって、吸入による経肺投与に適した粒子径を備えた乾燥粉末製剤（経肺投与用乾燥粉末製剤）を製造する方法に関する。当該方法は、容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物に特定の空気衝撃を与えることによって実施することができる。具体的には、本発明の乾燥粉末製剤の製造方法は、前述する本発明の非粉末状の凍結乾燥組成物に、少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を与えることによって実施することができ、これにより、当該非粉末状の凍結乾燥組成物を平均粒子径が10ミクロン以下、好ましくは5ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは25%以上、さらに好ましくは30%以上の微粒子形態を有する乾燥粉末製剤に調製することができる。上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与える手段としては特に制限されないが、好ましくは前述する本発明の乾燥粉末吸入デバイスを挙げることができる。

15

当該製造方法は、好ましくは非粉末の凍結乾燥組成物が収容された容器に、上記空気衝撃を凍結乾燥組成物に与えることのできる空気を導入することによって実施することができる。本発明の乾燥粉末製剤の製造方法は、乾燥粉末製剤を使用する患者が、自ら、使用時（吸入時）に、容器に収容された凍結乾燥組成物を経肺投与に適した粒子径の粉末製剤に調製することができることを特徴の一つとするものである。

25

なお、本発明の乾燥粉末製剤の製造方法には下記401～424に掲げる具体的な態様物が含まれる：

401. 1回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子とする、経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

402. 調製される微粒子の平均粒子径が5ミクロン以下であるか、または有効粒子割合が20%以上である、態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

403. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.02以上である、態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

404. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.015～1.5の範囲にある、態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

405. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

406. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物を含むものである態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

407. 凍結乾燥組成物が、有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項405に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

408. 凍結乾燥組成物が、有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖

類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 406 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

409. 凍結乾燥組成物が、有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 407 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

410. 凍結乾燥組成物が、有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 408 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

411. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

412. 容量が0.2～50mlの容器内で凍結乾燥組成物を微粒子化する方法である、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

413. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも2m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

414. 容器内の凍結乾燥組成物に1～300m/secの範囲にある空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

415. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも20ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

416. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも1 m/secの空気速度及び1 7 ml/sec～1 5 L/secの範囲の空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

417. デバイスとして(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 101 または 102 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化することを特徴とする態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

418. デバイスとして(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 109 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化することを特徴とする態様項 417 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

419. (1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 101 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化する乾燥粉末製剤の製造方法であって、当該デバイスを用いて容器内への一回あたりの空気の噴射量が5～100mlである態様項 417 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

420. (1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 102 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化する乾燥粉末製剤の製造方法であって、当該デバイスを用いた吸入口での空気流量が5～300 L/minである態様項 417 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

421. 1回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
- (ii) 0. 0 1 5～1. 5の範囲の崩壊指数を有する、及び
- (iii) 1～3 0 0 m/secの範囲にある空気速度及び1 7 ml/sec～1 5 L/secの範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が1 0 ミクロン以下または有効粒子割合が1 0 %以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結

乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、

それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子とすることを含む、態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

422. 崩壊指数が0.02～1.0である、態様項421に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

423. 空気速度が1～250m/secである、態様項421に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

424. 空気流量が20ml/sec～10L/secである、態様項421に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

(5) 経肺投与方法

さらに、本発明は、非粉末状態の凍結乾燥組成物を使用時（投与時）に経肺投与可能な微粒子化状態に調製し、該微粒子形態の乾燥粉末製剤を吸入投与することからなる経肺投与方法に関する。当該経肺投与方法は、前述する本発明の凍結乾燥組成物を収容した容器と前述する本発明の乾燥粉末吸入デバイスから構成される、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムを用いることによって行うことができる。

本発明の経肺投与方法には下記501～522に掲げる具体的態様が含まれる：

501. 1回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が0.015以上である、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物に、使用時に上記の空気衝撃を与えることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%

以上になるように微粒子化して、該微粒子化された粉末を使用者に吸入により投与させることを含む、経肺投与方法。

502. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、容器内の当該凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段
5 と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 501 に記載の経肺投与方法。

503. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.02 以上である、態様項 502 に記載の経肺投与方法。

10 504. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.015 ~ 1.5 の範囲にある、態様項 502 に記載の経肺投与方法。

505. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも 2 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 502 に記載の経肺投与方法。

15 506. (iii)に記載する空気の衝撃が 1 ~ 300 m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 502 に記載の経肺投与方法。

507. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 20 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである
20 態様項 502 に記載の経肺投与方法。

508. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも 1 m/sec の空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 502 に記載の経肺投与方法。

509. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである、
25 態様項 502 に記載の経肺投与方法。

510. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物を含むものである態様項 502 に記載の経肺投与方法。

511. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選

択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 509 に記載の経肺投与方法。

512. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸，ジペプチド，トリペプチド，及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 510 に記載の経肺投与方法。

513. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物，並びに，担体として疎水性アミノ酸，疎水性ジペプチド，及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、態様項 511 に記載の経肺投与方法。

514. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物，並びに，担体として疎水性アミノ酸，疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 512 に記載の経肺投与方法。

515. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である、態様項 502 に記載の経肺投与方法。

516. 平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になるように微粒子化して投与方法である、態様項 502 に記載の経肺投与方法。

517. デバイスとして(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 101 又は 102 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 502 に記載の経肺投与方法。

518. デバイスとして(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 109 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 517 に記載の経肺投与方法。

519. 凍結乾燥組成物が、下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015～1.5の範囲の崩壊指数を有する、及び

(iii) 1～300m/secの範囲にある空気速度及び17ml/sec～15

L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる

という特性を有するものであり、

- 5 微粒子化された粉末が、容器内の上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 502 に記載の経肺投与方法。

10 520. 崩壊指数が 0.02 ~ 1.0 である、態様項 519 に記載の経肺投与方法。

521. 空気速度が 1 ~ 250 m/sec である、態様項 519 に記載の経肺投与方法。

522. 空気流量が 20 ml/sec ~ 10 L/sec である、態様項 519 に記載の経肺投与方法。

15

(6) 凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用

さらに、本発明は、非粉末状態の凍結乾燥組成物について吸入による経肺投与への使用に関する。当該使用には下記 601 ~ 622 に掲げる具体的態様が含まれる：

20 601. 1 回投与量の有効成分を含み、下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015 以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン
25 以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる特性

を有する凍結乾燥組成物を、上記平均粒子径または有効粒子割合を有する微粒子に粉末化して用いる、凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用。

602. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末

が、容器内の当該凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 601 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

5 603. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.02 以上である、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

604. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.015 ~ 1.5 の範囲にある、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

10 605. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 2 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

15 606. 凍結乾燥組成物が、1 ~ 300 m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

20 607. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 20 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

25 608. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 1 m/sec の空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

609. 凍結乾燥組成物が、空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 5 ミクロン以下または有効粒子割合が 20 % 以上の微粒子になるものである、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

610. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

611. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物を含むものである態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

612. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 610 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

613. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 611 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

614. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 612 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

615. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 613 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

616. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

617. デバイスとして(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 101 又は 102 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

618. デバイスとして(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 109 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 617 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

619. 凍結乾燥組成物が、下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が0.015～1.5の範囲にある、及び

(iii) 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び17 ml/sec～15

5 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

という特性を有するものであって、微粒子化された粉末が、容器内の上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段及び微粒子化
10 された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 602 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

620. 崩壊指数が0.02～1.0である、態様項 619 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

15 621. 空気速度が1～250 m/sec である、態様項 619 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

622. 空気流量が20 ml/sec～10 L/secである、態様項 619 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

20 (7) 吸入による経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用

さらに、本発明は、非粉末状態の凍結乾燥組成物について吸入による経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための使用に関する。当該使用には下記701～723に掲げる具体的態様が含まれる：

25 701. 吸入による経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための、下記の凍結乾燥組成物の使用：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1 m/sec の空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空

気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるように微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

- 5 702. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.02以上である、態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

703. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.015~1.5の範囲にある、態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

- 10 704. 凍結乾燥組成物が、少なくとも2m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

- 15 705. 凍結乾燥組成物が、1~300m/secの範囲にある空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

- 20 706. 凍結乾燥組成物が、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも20ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

- 25 707. 凍結乾燥組成物が、少なくとも1m/secの空気速度及び17ml/sec~15L/secの範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

708. 凍結乾燥組成物が、空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になるものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

5 709. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

710. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物を含むものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

711. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 709 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

15 712. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 710 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

20 713. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 711 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

25 714. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質やペプチド等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 712 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

715. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である態様項 701 に記載の経肺投

与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

716. 経肺投与用乾燥粉末製剤の微粒子の平均粒子径が5ミクロン以下であるか、または微粒子の有効粒子割合が20%以上である態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

5 717. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項601に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

10 718. デバイスとして、(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項101又は102の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項717に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

719. デバイスとして、(1)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項109の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項718に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

720. 下記の特性を有する凍結乾燥組成物を用いる、態様項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が0.015～1.5の範囲にある、及び

20 (iii) 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び17 ml/sec～15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

721. 崩壊指数が0.02～1.0である、態様項720に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

722. 空気速度が1～250 m/sec である、態様項720に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

723. 空気流量が20 ml/sec～10 L/sec である、態様項720に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

実施例

以下、本発明について実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- 5 なお、以下の実施例において、本発明の非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）の崩壊指数、及び微粉末化された乾燥粉末製剤の肺への送達を評価する指標である有効粒子割合（Fine Particles Fraction (%)）は下記の方法に従って算出した。

<崩壊指数の算出>

- 10 調製した非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）に、n-ヘキサンを容器の壁を通じて静かに 1.0ml 滴下し、これを Automatic Lab-Mixer NS-8(Pasolina 社製)を用いて 3000rpm で約 10 秒間攪拌する。得られた混合液を光路長 1mm, 光路幅 10mm の UV セル（島津 GLC センター製）に投入し、速やかに分光光度計（UV-240, 島津製作所製）を用いて測定波長 500nm で該
15 混合液の濁度を測定する。得られた濁度を総処方量（有効成分と担体との総量（重量））で割った値を崩壊指数とする。

<有効粒子割合（Fine Particles Fraction）の算出>

- 調製した非粉末状の凍結乾燥組成物を充填した容器を乾燥粉末吸入デバイスに装着し、該デバイスを用いて所定の空気衝撃を与えて微粉末化された粉末製剤をヨーロッパ薬局方（European Pharmacopoeia, Third Edition Supplement 2001, p113-115）に記載されている装置 A（Apparatus A）（ツインインピンジャー（Twin Impinger）：Copley 社製, UK）に直接排出する。
20 その後、該装置の Stage 1 と Stage 2 中に入った溶媒をそれぞれ回収して、Bioassay 法や HPLC 等の凍結乾燥組成物中の有効成分に応じて所望の方法により、Stage 1 と Stage 2 の各溶媒中に含まれる有効成分を定量する
25 [Lucas らの報告（Pharm. Res., 15(4), 562-569(1998)）や飯田らの報告（薬学雑誌 119(10)752-762(1999)参照）。なお、肺への送達が期待できるフラクションは Stage 2（このフラクションで回収される空気力学的粒子径は $6.4 \mu\text{m}$ 以下である。）であり、通常、この Stage 2 に達し回収される有効

成分の割合を有効粒子割合（肺へ到達が期待できる量, Fine Particles Fraction）と呼び、経肺投与用の吸入剤としての適性を評価する基準とされている。

下記の本実施例及び比較例では、Stage1 と Stage2 のそれぞれに含まれる有効成分の重量を定量し、得られた Stage2 中の有効成分の重量を、噴射された有効成分の重量総量（Stage1 と Stage2 に含まれる有効成分の重量総量：以下「Stage1+Stage2」ともいう。）で割った値を有効粒子割合（Fine Particles Fraction（％））として算出した。また、原則として、ヨーロッパ薬局方ではツインインピンジャー（Copley 社製、UK）を用いる場合、空気の吸引流量として 60L/min、即ち 1L/sec で吸引することが規定されているので、下記の本実施例及び比較例もこれに従った。

実施態様例 1 乾燥粉末吸入デバイス（噴射型 1）

本発明で用いられる噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様を図 1 を用いて説明する。

乾燥粉末吸入デバイスは、容器 1 の底部に収容された非粉末性の単位若しくは数回投与量の凍結乾燥組成物 2 を微粒子化して肺器官に送るための空気噴射型の器具であって、空気噴射流路 3 及び排出流路 4 を有する針部 5 と、吸入口 6 を有し且つ針部 5 の基端に取り付けられる吸気部材 7 と、針部 5 を囲繞し且つ容器 1 の保持も兼ねる筒状安全カバー 8 と、空気圧送手段 9 とを備えている。

空気圧送手段 9 は、手動式であって筒状のペロー体 10 を備え、ペロー体 10 には吸込弁 11 の付いた吸込口 12 と吐出弁 13 の付いた吐出口 14 とが設けられ、吐出口 14 は針部 5 の空気噴射流路 3 の基端側に形成された接続口 15 に取り付けられ、空気噴射流路 3 に連通している。そして、吸込弁 11 を閉じた状態でペロー体 10 に圧縮力を加えて収縮させることにより吐出弁 13 が開放して、ペロー体 10 内の空気が吐出口 14 から空気噴射流路 3 を通じて容器 1 内に排出される。一方、圧縮力を解除すると、ペロー体 10 の弾性復元力によってペロー体 10 が伸張して吐出弁 13 が閉じた状態で吸込弁 11 が開いて、ペロー体 10 内に空気が導入されるよ

うになっている。

該乾燥粉末吸入デバイスを使用するときには、図1に示すように、容器1を筒状安全カバー8にはめ込み、容器1の口栓1aに針部5を突き刺して空気噴射流路3及び排出流路4と容器1の内部とを連通させる。この状態で、空気圧送手段9のペロー体10を収縮させて吐出口14から空気を排出すると、該空気は空気噴射流路3を通り針部5の先端から容器内の凍結乾燥組成物2に向けて噴射され、その空気衝撃によって凍結乾燥組成物2は微粒子となって、針部5の排出流路4を通して吸気部材7の吸入口6から排出される。そして、使用者（患者）はこの微粒子を吸気部材の吸入口6から吸気することにより、凍結乾燥組成物2の微粒子が患者の肺器官内に送られる。なお、本発明で用いられる容器の口栓は、その材質を特に制限されることなく、例えばゴム、プラスチックまたはアルミニウムなどの通常薬物や化合物を収容する容器の口栓として使用される材質を任意に選択して使用することができる。

この噴射型の吸入デバイスでは、空気噴射量が約20ml、容器の容量が約5ml、空気噴射流路3の孔径（直径）が約1.2mm、及び排出流路4の孔径（直径）が約1.8mmになるように設定されている。

但し、これに限定されることなく、空気噴射流路3及び排出流路4の孔径は、容器の大きさ等の関係で好ましい範囲が変動するため、特に制限されないが、直径0.3～10mm、好ましくは0.3～7mm、より好ましくは0.5～5mmの範囲内から適宜選択される。

また、空気圧送手段9は、ペロー体10の圧縮速度を調整することによって吸入投与に必要な微粒子の排出量を調節することが可能であり、また、かかる空気噴射によっても凍結乾燥組成物2の大部分を微粒子化するように調整することができる。

実施態様例2 乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型1）

本発明で用いられる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様（その1）を図2を用いて説明する。図2に示す乾燥粉末吸入デバイスは、吸引流路16及び空気導入流路17を有する針部5と、筒状安全カバー8

と、吸引流路 16 に連通する吸入口 18 を有する吸気部材 19 とを備え、吸気部材 19 は針部 5 の吸引流路 16 の基端側に連結されている。

乾燥粉末吸入デバイスを使用するときには、図 2 に示すように、容器 1 を筒状安全カバー 8 にはめ込み、容器 1 の口栓 1a に針部 5 を突き刺して吸引流路 16 及び空気導入流路 17 と容器 1 の内部とを連通させる。この状態で、患者の吸気圧で吸入口 18 から吸引流路 16 を介して容器 1 内の空気を吸引すると共に、これによって負圧となった容器 1 内に空気導入流路 17 から外気を流入させる。このとき、凍結乾燥組成物 2 に作用する空気衝撃によって凍結乾燥組成物 2 が微粒子化され、調製された微粒子が吸引流路 16 を通じて吸入口 18 から患者の肺器官内に送られる。

また、当該乾燥粉末吸入デバイスは、患者の 1 回の吸入によって凍結乾燥組成物 2 の大部分が微粒子化して吸入口 18 から排出されるように設定されている。なお、患者の 1 回の吸入の空気流量は 5 ～ 300 L / 分、好ましくは 10 ～ 200 L / 分、より好ましくは 10 ～ 100 L / 分とされるが、本発明の自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスは、使用する患者の呼吸能力に応じて適宜設計変更される。図 2 に示す吸入デバイスは、かかる患者の呼吸能力に応じて、容器の容量を約 10 ml に、空気導入流路 17 及び吸引流路 16 の孔径を直径約 1.5 mm に設定したものである。これによって、患者の 1 回の吸入によって凍結乾燥組成物 2 がほぼ残らず微粒子化して吸入口 18 から排出されるように設定される。

実施態様例 3 乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 2）

本発明で用いられる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様（その 2）を図 3 を用いて説明する。図 3 に示す乾燥粉末吸入デバイスは、図 1 に示す噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの接続口 15 から空気圧送に使用するペロー体 10 を取り外したときの形態と同じになっており、また、図 1 の噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの排出流路 4 が吸引流路 16 に、空気噴射流路 3 が空気導入流路 17 に、吸入口 6 を有する吸気部材 7 が吸入口 18 を有する吸気部材 19 に、それぞれ相当するようになっている。

そして、かかる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスを使用するときには、

図 2 に示した乾燥粉末吸入デバイスと同じ要領で、患者の吸気圧で吸入口 18 から吸引流路 16 を介して容器 1 内の空気を吸引すると共に、これによって負圧となった容器 1 内に空気導入流路 17 から外気を流入させ、該空気流入に伴って生じる空気衝撃によって凍結乾燥組成物 2 が微粒子化される。そして、得られた該微粒子は吸入口 18 から患者の肺器官内に送られる。なお、前述するように患者の 1 回の吸入の空気流量は通常 5 ～ 30 L/分の範囲にあるが、図 3 に示す吸入デバイスは、かかる患者の呼吸能力に応じて、容器の容量を約 5 ml に、空気導入流路 17 の孔径（直径）を約 1.2 mm に、吸引流路 16 の孔径（直径）を約 1.8 mm にそれぞれ設定したものである。これによって、患者の 1 回の吸入によって凍結乾燥組成物 2 の大部分が微粒子化して吸入口 18 から排出されるように設定される。

このようにして自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスを構成すれば、接続口 15 にベロー体 10 などの空気圧送手段 9 を着脱自在に取り付けることによって、該自己吸入型の吸入デバイスを噴射型に変更することもできる。これによって、一つの乾燥粉末吸入デバイスを所望に応じて自己吸入型・噴射型のいずれの態様にも適宜選択し使用することができる。

以上の本発明の乾燥粉末吸入デバイスは、自己吸入型又は噴射型のいずれのタイプであっても、凍結乾燥組成物が 10 ミクロン以下、好ましくは 5 ミクロン以下の平均粒子径の微粒子になってほぼ残らず飛散するように空気衝撃の大きさを選択設定することができるように構成することができる。

実施態様例 4 乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 3）

本発明で用いられる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様（その 3）を図 4 から図 10 を用いて説明する。なお、図 4 は当該乾燥粉末吸入デバイスを示す斜視図、図 5 は当該乾燥粉末吸入デバイスを示す断面図である。また図 6 の（a）は当該乾燥粉末吸入デバイスの針部 5 及び吸引口 31 を示す部分断面図、（b）は針部 5 の側面図である。さらに図 7 ～ 10 は、各々当該乾燥粉末吸入デバイスの動作を説明する断面図である。

乾燥粉末吸入デバイスは、吸引流路 1 6 及び空気導入流路 1 7 が形成された針部 5 と、容器 1 を保持するためのホルダー部 2 2 と、該ホルダー部 2 2 を介して容器 1 を収容するための収容室 2 0 と、ホルダー部 2 2 を針部 5 の軸線方向にガイドするために収納室 2 0 に設けられるガイド部 2 3 と、ホルダー部 2 2 をガイド部 2 3 に沿って前進及び後退させるホルダー作動部 2 4 とを備えており、これらは筒状のハウジング 2 1 に収容されている。またこのハウジング 2 1 の先部には、針部 5 の吸引流路 1 6 と連通する吸引口 3 1 を有するマウスピース 3 2 を備えている。

図 7 に示すように、ハウジング 2 1 は、詳細にはホルダー部 2 2 が後退した位置に出し入れ口 2 5 が形成されたハウジング本体 2 6 と、出し入れ口 2 5 を開閉する蓋 2 7 とで形成されている。蓋 2 7 はハウジング本体 2 6 にヒンジ 2 1 A にて連結され、また、蓋 2 7 には容器 1 の装填を確認するための窓 2 8 が設けられている。

ハウジング 2 1 の壁部には外気を導入するための導入口 2 9 が設けられ、導入口 2 9 には逆止弁 3 0 が装着されている。また、ハウジング 2 1 の先部にはマウスピース 3 2 が取り付けられている。マウスピース 3 2 は、本乾燥粉末吸入デバイスを使用しないときには、吸引口 3 1 はキャップ 3 2 a で塞がれる。

針部 5 の基端部にはフランジ状の隔壁部 3 3 が形成され、空気導入流路 1 7 の端部は隔壁部 3 3 内を通過して隔壁部 3 3 の外周方向に開口している。また、隔壁部 3 3 の外周縁部からマウスピース 3 2 の吸引口 3 1 に向けて周壁部 3 4 が延び、ハウジング 2 1 の先端部に隔壁部 3 3 を嵌め込むことにより、ハウジング 2 1 内に針部 5 が取り付けられている。この取り付けによってハウジング 2 1 の軸線方向と針部 5 の軸線方向とを合致させている。

ホルダー部 2 2 には容器 1 をホルダー部 2 2 の底部から起こして取り出すための取り出し体 3 5 が取り付けられ、取り出し体 3 5 には容器 1 を起こすためのレバー 3 6 が形成されている。

ホルダー作動部 2 4 は、ホルダー部 2 2 をハウジング 2 1 の軸線方向に

往復動させるための機構部 37 と、機構部 37 を操作する操作レバーとを備えている。機構部 37 は連結体 39 を備えている。連結体 39 の一端はホルダー部 22 にヒンジ 40 にて連結され、連結体 39 の他端は蓋 27 にヒンジ 41 にて連結されている。蓋 27 は前記操作レバーを兼ねている。

5 蓋 27 の開閉操作によってホルダー部 22 をガイド部 23 の沿って前進及び後退させる。

蓋 27 を倒すための力の作用点を図 7 の矢印 C で示す点とする。すなわち、ヒンジ 21 A からヒンジ 41 までの長さよりもヒンジ 21 A から該作用点までの長さを長くする。これにより、「てこの原理」により、容器 1 の

10 口栓 1 a を針部 5 に突き刺すのに要する力よりも小さい力で蓋（操作レバー） 27 を操作できる。

また、図 6 に示すように、乾燥粉末吸入デバイスには空気を補助的に導入するための第 2 導入路 42 が形成されている。粉末化した凍結乾燥組成物をマウスピース 32 から吸引するときには、外気はこの第 2 導入路 42

15 を通って直接マウスピース 32 の吸引口 31 に流入する。これにより、肺活量が低下した患者や子供の患者でも、負担をかけずに乾燥粉末吸入デバイスを使用できるようになっている。なお、第 2 導入路 42 を省略しても良い。

第 2 導入路 42 は、針部 5 の隔壁部 33 に導入溝 42 a を、周壁部 34

20 に導入溝 42 b をそれぞれ設け、針部 5 の周壁部 34 にマウスピース 32 を嵌め込むことにより、マウスピース 32 と導入溝 42 a 及び 42 b とで形成されるものである。

マウスピース 32 とハウジング 21 との間には僅かな隙間 43 が形成され、第 2 導入路 42 の一端 44 は隙間 43 を通じて外部に開口し、第 2 導入路 42 の他端 45 はマウスピース 32 の吸引口 31 に開口している。

25

また、図 6 に示すように、吸引口 31 には通気孔 46 を有する壁 47 が設けられている。したがって、吸引力の不足等により凍結乾燥組成物 2 に与える空気衝撃力が小さくなり、凍結乾燥組成物 2 の一部に非粉末部分が発生する場合でも、該非粉末部分は壁 47 の通気孔 46 を通過する際に粉

末化させることができる。

また、図 6 (a) に示すように、針部 5 の空気導入流路 17 の先端口 17 a は吸引流路 16 の先端口 16 a よりも凍結乾燥組成物 2 に近づけている。これにより、空気導入流路 17 の先端口 17 a から容器 1 内に流入する空気の流速低下をできるだけ抑え、凍結乾燥組成物 2 に効果的な空気衝撃を与えることができるようにしている。また、針部 5 の吸引流路 16 の先端口 16 a は空気導入流路 17 の先端口 17 a よりも凍結乾燥組成物 2 から離れているので、針部 5 の吸引流路 16 に吸引される前に、容器 1 内での凍結乾燥組成物 2 の微粉末化をできるだけ進ませることができる。

そして、乾燥粉末吸入デバイスは次のようにして使用されるものである。まず、図 7 のように、蓋 27 を起こしてハウジング 21 の出し入れ口 25 を開くことにより、ホルダー部 22 が引き寄せられてハウジング 21 の出し入れ口 25 まで後退する。次に、容器 1 を口栓 1 a を前向きにしてホルダー部 22 に取り付ける。次に、図 8 のように蓋 27 を倒してハウジング 21 の出し入れ口 25 を閉じることにより、連結体 39 によってホルダー部 22 が針部 5 の方に押し込まれて容器 1 の口栓 1 a が針部 5 の先端に突き刺さり、針部 5 の吸引流路 16 及び空気導入流路 17 と容器 1 の内部とが連通する。次に、患者の吸気圧でマウスピース 32 の吸引口 31 から針部 5 の吸引流路 16 を介して容器 1 内の空気を吸引する。このとき容器 1 内は負圧になって逆止弁 30 が開き、外気が針部 5 の空気導入流路 17 を通って容器 1 内に外気が流入する。これにより、容器 1 内で空気衝撃が発生して凍結乾燥組成物 2 が微粒子化され、調製された微粒子が吸引流路 16 を通じて吸引口 31 から患者の肺器官内に送られる。使用後は、蓋 27 を起こしてホルダー部 22 をハウジング 21 の出し入れ口 25 まで引き寄せた後、レバー 36 で取り出し体 35 を起こして容器 1 をホルダー部 22 から取り出す。

一方、マウスピース 32 の吸引口 31 から容器 1 内に空気を吹き込んで、微粒子化した凍結乾燥組成物 2 の外部への排出は逆止弁 30 によって阻止される。

なお、前述したように患者の1回の吸入の空気流量は通常5～300L／分の範囲にあるが、図4から図10に示す吸入デバイスは、かかる患者の呼吸能力に応じて、容器1の容量を約5mlに、空気導入流路17の口径（直径）を約2.5mmに、吸引流路16の口径（直径）を約2.5mmにそれぞれ設定したものである。これによって、患者の1回の吸入によって凍結乾燥組成物2の大部分が微粒子化して吸引口31から排出されるように設定される。

乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型）の他の実施態様例を、図11から図13に示す。

図11に示す乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型4）は、矢印のようにハウジング21の周方向に操作体48が回転自在に設けられている。図示しないホルダー作動部の機構部は、螺旋溝とこれに係合するフォロワーを備え、操作体48の回転運動によりホルダー部22を針部5の軸線方向への直線運動に変換させる。なお、操作体48の回転角度はほぼ180度である。

また、図12及び図13に示す乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型5）は、ハウジング21に環状の操作体49が回転自在に取り付けられている。図示しないホルダー作動部の機構部は、送りねじを備え、操作体49の回転運動によりホルダー部22を針部5の軸線方向への直線運動に変換させる。ホルダー部22はハウジング21の後部から引き出し自在となっている。

実施例1～13、比較例1～4

限外濾過膜（ウルトラフリー15，Millipore製）を用いて、インタフェロニン- α （IFN- α ）原液（力価： 2×10^7 IU/ml）を脱塩した。得られた脱塩IFN- α 原液0.25mlと表1に示す各種担体2mgを、1容器当たりの容量が0.5mlとなるように注射蒸留水で調製して容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4，LEYBOLD社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状（ケーキ状）の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）につい

て崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）を含有する容器を空気噴射流路3の孔径を $\phi 1.2\text{mm}$ 、排出流路4の孔径を $\phi 1.8\text{mm}$ に設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス（空気量約20mlを供給できるペロー体10を有する。図1）に装着した。

- 5 空気量約20mlを吸入デバイスから容器内に導入することにより（空気速度約35m/sec及び空気流量約40ml/secで生じる空気衝撃を付与）、容器内の非粉末状の凍結乾燥ケーキが微粒子化され、容器から微粒子が排出流路4を通じて瞬時に噴射排出されるのが確認された。これを容器から噴射された粒子の粒度分布を直接測定することのできる人工肺モデルであるエアロブリーダー（Amherst Process Instrument, Inc社製, USA、R.W.Niven:Pharmaceutical Technology, 72-78(1993)）（測定条件、Breath Rate: 60L/min, Breath Volume: 1L, アクセラレーション: 19）を装着した粒度分布計（エアロザイザー: Amherst Process Instrument, Inc社製, USA、R.W.Niven:Pharmaceutical Technology, 72-78(1993)）を用いて
- 10 回収し、微粒子化された粒子の粒度分布を測定して、これから空気力学平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数、及びデバイスから噴射された粒子の空気力学平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を表1に示す。
- <表1>

20	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
	実施例		
	1. IFN- α + イソロイシン	0.225	1.614 \pm 1.590
	2. IFN- α + ハーリン	0.173	1.091 \pm 1.390
	3. IFN- α + ロイシン	0.221	1.120 \pm 1.416
25	4. IFN- α + フェニルアラニン	0.264	1.053 \pm 1.405
	5. IFN- α + アラニン	0.168	1.456 \pm 1.403
	6. IFN- α + グリシン	0.171	1.951 \pm 1.419
	7. IFN- α + β -アラニン	0.109	2.420 \pm 1.525
	8. IFN- α + γ -アミノ酪酸	0.139	2.103 \pm 1.546
30	9. IFN- α + タウリン	0.136	2.132 \pm 1.526
	10. IFN- α + D-マンニトール	0.180	2.128 \pm 1.575
	11. IFN- α + 乳糖	0.077	2.848 \pm 1.837
	12. IFN- α + β -シクロデキストリン	0.176	3.700 \pm 1.526
	13. IFN- α + PEG4000	0.161	2.759 \pm 1.577

比較例

5	1. IFN- α + デキストラン 40	0.002	全く分散せず測定不能
	2. IFN- α + デキストラン 70	0.002	全く分散せず測定不能
	3. IFN- α + コントロイチン硫酸	0.001	全く分散せず測定不能
	4. IFN- α + γ グルタン	0.001	全く分散せず測定不能

IFN- α と共に表1に示す担体を含む凍結乾燥組成物は、実施例も比較例
 もいずれも凍結乾燥時は非粉末状のケーキ状塊（凍結乾燥ケーキ）であっ
 た。表1からわかるように、崩壊指数 0.002 以下の非粉末状の凍結乾燥ケ
 ーキ（比較例 1～4）は空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生
 じる空気の衝撃により崩壊せず、微粒子化することができなかった。一方、
 崩壊指数 0.077 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキ（実施例 1～13）は
 空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気の衝撃により崩
 壊して、空気力学的な平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺
 投与に適した微粒子状の乾燥粉末製剤となった。

なお、実施例 1、2、3、4、5 及び 6 について、デバイスから噴射され
 た微粒子の粒度分布をそれぞれ図 14、図 15、図 16、図 17、図 18
 及び図 19 に示す。

実施例 14～26、比較例 5～8

インターロイキン-1 α (IL-1 α) 原液（力価：1 x 10⁸ U/ml）を 5 μ l，
 表 2 に示す各種担体 2 mg を，1 容器当たりの容量が 0.5ml となるように注
 射蒸留水で調製して容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し，棚状凍結乾燥機（LYOVAC
 GT-4，LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状（ケーキ状）
 の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について崩壊指数を算出した。次に、
 得られた非粉末状態の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）を充填した容器
 を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm、排出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に
 設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20ml を供給できるベ
 ロー体 10 を有する。図 1）に装着した。

このデバイスを実施例 1～13 と同様にして、人工肺モデルであるエア
 ロブリーダーを装着したエアロザイザー（Amherst Process Instrument, Inc

社製, USA)に取り付け, 空気量約 20 mL を吸入デバイスから容器に導入することにより, 上記凍結乾燥ケーキに空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃を与えた。これによって, 噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの空気噴射流路 3 から空気が容器 1 内に導入され, その空気
 5 衝撃で, 容器内の非粉末状の凍結乾燥組成物が微粒子化されるのが観察された。この微粒子の粒度分布を上記のエアロブリダー (測定条件、Breath Rate: 60 L/min, Breath Volume: 1 L, アクセラレーション: 19) を装着したエアロサイザーを用いて測定した。そして該粒度分布から各凍結乾燥組成物の空気力学平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の
 10 崩壊指数、及びデバイスから噴射された粒子の空気力学平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 2 に示す。

<表 2>

	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
15	実施例		
	14. IL-1 α + イロisin	0.172	1.539 \pm 1.527
	15. IL-1 α + ハ [*] リン	0.195	1.337 \pm 1.440
	16. IL-1 α + ロisin	0.220	1.115 \pm 1.464
	17. IL-1 α + フェニルアラニン	0.314	1.391 \pm 1.496
20	18. IL-1 α + アラニン	0.129	2.070 \pm 1.647
	19. IL-1 α + グ [*] リン	0.110	1.978 \pm 1.420
	20. IL-1 α + β -アラニン	0.106	2.204 \pm 1.509
	21. IL-1 α + γ -アミノ酪酸	0.166	2.149 \pm 1.534
	22. IL-1 α + タウリン	0.147	2.026 \pm 1.520
25	23. IL-1 α + D-マンニトール	0.124	1.765 \pm 1.460
	24. IL-1 α + 乳糖	0.097	3.681 \pm 1.851
	25. IL-1 α + β -シクロデキストリン	0.178	3.234 \pm 1.515
	26. IL-1 α + PEG4000	0.116	2.494 \pm 1.547
	比較例		
30	5. IL-1 α + デキストラン 40	0.001	全く分散せず測定不能.
	6. IL-1 α + デキストラン 70	0.002	全く分散せず測定不能.
	7. IL-1 α + コントロイン硫酸	0.001	全く分散せず測定不能.
	8. IL-1 α + プ [*] ルラン	0.001	全く分散せず測定不能.

35 IL-1 α と共に表 2 に示す担体を含む凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥

時は、非粉末状のケーキ状塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 2 からわかるように、崩壊指数 0.002 以下の非粉末状の凍結乾燥ケーキ（比較例 5～8）は空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気の衝撃により崩壊せず、微粒子化することができなかった。一方、崩壊指数 0.097
5 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキ（実施例 14～26）は空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気の衝撃により崩壊して、空気力学的な平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した微粒子状の乾燥粉末製剤となった。

実施例 27～37

10 限外濾過膜（ウルトラフリー 15、Millipore 製）を用いて、インタフェロン- γ (IFN- γ) 原液（力価： 1×10^7 IU/ml）を脱塩した。得られた脱塩 IFN- γ 原液 0.01 ml と表 3 に示す各種担体を容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、1 容器当たり 0.5 ml となるように注射用蒸留水で調製して、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4、LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末
15 状（ケーキ状）の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状態の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）を充填した容器を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2 mm、排出流路 4 の孔径を ϕ 1.8 mm に設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20 ml を供給できるペロー体 10 を有する。図 1）に装着した。

20 このデバイスを実施例 1～13 と同様にして、人工肺モデルであるエアロプリーダーを装着したエアロサイザー（Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA）に取り付け、空気量約 20 mL を吸入デバイスから容器に導入することにより、上記凍結乾燥ケーキに空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃を与えた。これによって、噴射型の乾燥粉末
25 吸入デバイスの空気噴射流路 3 から空気が容器 1 内に導入され、その空気衝撃で、容器内の非粉末状の凍結乾燥組成物が微粒子化されるのが観察された。この微粒子の粒度分布を上記のエアロプリーダー（測定条件、Breath Rate: 60 L/min, Breath Volume: 1 L, アクセラレーション: 19）を装着したエアロサイザーを用いて測定した。そして該粒度分布から各凍結乾

燥組成物の空気力学平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。

また、該凍結乾燥組成物の有効粒子割合を算出して肺への送達効率を評価するために、乾燥粉末吸入デバイスを用いて容器に充填された凍結乾燥ケーキに空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃を与えて、粉碎された微粒子状の凍結乾燥物をツインインピンジャー (Copley 社製, UK) に直接排出した。その後、Stage 1 と Stage 2 の溶媒をそれぞれ回収して、Bioassay 法により、Stage 1 と Stage 2 の各溶媒中の IFN- γ を定量した。得られた Stage 2 中の IFN- γ 量を噴射された IFN- γ の総量 (Stage 1 + Stage 2) で割った値を有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) として算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数、デバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)、及び有効粒子割合 (%) を併せて表 3 に示す。

<表 3>

	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的 平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)	有効粒子割合 (%)
15	27. IFN- γ + ロイシン (2.5mg)	0.197	1.814 \pm 1.538	72.0
	28. IFN- γ + バリン (2.5mg)	0.207	1.553 \pm 1.451	50.2
	29. IFN- γ + イソロイシン (2.5mg)	0.185	1.652 \pm 1.479	53.0
20	30. IFN- γ + フェニルアラニン (2.5mg)	0.215	1.322 \pm 1.443	74.0
	31. IFN- γ + ロイシン (0.5mg) + バリン (2.0mg)	0.199	1.504 \pm 1.461	51.4
	32. IFN- γ + ロイシン (0.48mg) + バリン (1.92mg) + 塩酸アルギニン (0.2mg)	0.159	1.500 \pm 1.464	52.0
	33. IFN- γ + フェニルアラニン (1.2mg) + ロイシン (0.3mg) + 塩酸アルギニン (0.2mg)	0.191	1.264 \pm 1.383	67.0
25	34. IFN- γ + フェニルアラニン (1.2mg) + バリン (0.3mg) + 塩酸アルギニン (0.2mg)	0.190	1.350 \pm 1.456	64.0
	35. IFN- γ + フェニルアラニン (1.2mg) + イソロイシン (0.3mg) + 塩酸アルギニン (0.2mg)	0.181	1.230 \pm 1.386	67.0
30	36. IFN- γ + フェニルアラニン (1.0mg) + 塩酸アルギニン (0.2mg)	0.269	1.280 \pm 1.473	59.0
	37. IFN- γ + ロイシン (1.5mg) + バリン (1.0mg) + D-マンニトール (1.0mg)	0.191	1.545 \pm 1.405	45.4

IFN- γ と共に表 3 に示した担体を含む凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾

乾燥時は、非粉末状のケーキ状塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 3 からわかるように、崩壊指数 0.159 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキ（実施例 27～37）は空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気の衝撃により崩壊して、空気力学的な平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した微粒子状の粉末製剤となった。また、いずれの組成（IFN- γ + 担体）においても良好な有効粒子割合が得られた。

実施例 38～48、比較例 9～10

塩酸プロカテロール（大塚製薬（株）製）5 μ g と表 4 に示す各種担体 1.5mg を注射蒸留水で溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状（ケーキ状）の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状の凍結乾燥ケーキを充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を空気導入流路 17 の孔径を ϕ 1.99mm, 吸引流路 16 の孔径を ϕ 1.99mm に設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスに装着した。

得られた凍結乾燥組成物の肺へのデリバリーを評価するために、上記自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスをツインインピンジャ（Copley 社製、UK）に装着し（凍結乾燥ケーキに空気速度約 95 m/sec 及び空気流量約 295ml/sec で生じる空気衝撃を付与）、Stage1 と Stage2 に入った溶媒をそれぞれ回収して、HPLC 法により Stage1 と Stage2 の各溶媒中に含まれる塩酸プロカテロールを定量した。そして、得られた Stage2 中の塩酸プロカテロール量を噴射された塩酸プロカテロールの総量（Stage1+Stage2）で割った値を有効粒子割合（Fine Particle Fraction、肺への到達が期待できる割合）（%）として算出した。

各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合（%）を併せて表 4 に示す。

<表 4>

	凍結乾燥組成物	崩壊指数	有効粒子割合 (%)
	実施例		
5	38) 塩酸プロカテロール + イソイシン	0.199	61.1
	39) 塩酸プロカテロール + ハリン	0.270	71.9
	40) 塩酸プロカテロール + ロイシン	0.260	74.0
	41) 塩酸プロカテロール + フェニルアラニン	0.245	70.8
	42) 塩酸プロカテロール + アラニン	0.048	61.6
10	43) 塩酸プロカテロール + グリシン	0.139	60.6
	44) 塩酸プロカテロール + タウリン	0.110	63.3
	45) 塩酸プロカテロール + D-マンニトール	0.144	60.7
	46) 塩酸プロカテロール + β -シクロデキストリン	0.138	69.1
	47) 塩酸プロカテロール + PEG4000	0.102	63.6
	48) 塩酸プロカテロール + カプリン酸ナトリウム	0.222	73.4
15	比較例		
	9) 塩酸プロカテロール + プルラン	0.001	0.0
	10) 塩酸プロカテロール + デキストラン 40	0.003	0.0

表 4 に示すように、崩壊指数が 0.003 以下の非粉末状凍結乾燥製剤（凍結乾燥ケーキ）（比較例 9、10）は、空気速度約 95m/sec 及び空気流量約 295ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊しなかったのに対し、崩壊指数が 0.048 以上である非粉末状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）は上記の空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化され、しかも経肺投与に適した粉末製剤に調製することができた。

実施例 49～58、比較例 11～14

25 塩酸プロカテロール（大塚製薬（株）製）5 μ g と表 5 に示す各種担体を注射蒸留水で溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。

30 次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を、実施例 38～48 と同様に、空気導入流路 17 の孔径を ϕ 1.99mm, 吸引流路 16 の孔径を ϕ 1.99mm に設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスに装着した。これを用いてツインインピンジャー（Copley 社製、UK）により

(凍結乾燥ケーキに空気速度約 95m/sec 及び空気流量約 295ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、有効粒子割合 (%) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合 (%) を表 5 に示す。

<表 5>

5	凍結乾燥組成物 (実施例 / 比較例)	崩壊指数	有効粒子割合 (%)
	実施例		
	49) 塩酸プロカテロール + イソロisin 4.5mg	0.170	57.2
	50) 塩酸プロカテロール + イソロisin 7.5mg	0.156	52.8
	51) 塩酸プロカテロール + ロisin 4.5mg	0.214	74.0
10	52) 塩酸プロカテロール + ロisin 7.5mg	0.191	58.0
	53) 塩酸プロカテロール + ハリン 4.5mg	0.174	62.0
	54) 塩酸プロカテロール + フェニルアラニン 4.5mg	0.237	56.9
	55) 塩酸プロカテロール + PEG4000 4.5mg	0.152	52.5
	56) 塩酸プロカテロール + カプリン酸ナトリウム 4.5mg	0.168	51.4
15	57) 塩酸プロカテロール + アラニン 4.5mg	0.023	58.5
	58) 塩酸プロカテロール + アラニン 7.5mg	0.018	50.7
	比較例		
	11) 塩酸プロカテロール + プルラン 4.5mg	0.0003	0.0
	12) 塩酸プロカテロール + プルラン 7.5mg	0.0002	0.0
20	13) 塩酸プロカテロール + テキストラン 40 4.5mg	0.0013	0.0
	14) 塩酸プロカテロール + テキストラン 40 7.5mg	0.0010	0.0

表 5 に示すように、崩壊指数が 0.0013 以下の非粉末状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) (比較例 11 ~ 14) は、空気速度約 95m/sec 及び空気流量約 295ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊しなかったのに対し、崩壊指数
 25 が 0.018 以上を示す非粉末状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) (実施例 49 ~ 58) は上記の空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化され、しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

実施例 59 ~ 64

塩酸プロカテロール (大塚製薬 (株) 製) 5 μ g と表 6 に示す各種担体を
 30 注射蒸留水で溶解して 0.5ml に調製し、これを容器 (胴径 ϕ 18mm) に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した

容器（胴径φ18mm）を、実施例38～48と同様に、空気導入流路17の孔径をφ1.99mm、吸引流路16の孔径をφ1.99mmに設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスに装着した。これを用いてツインインピンジャー（Copley社製、UK）により（凍結乾燥ケーキに空気速度約95m/sec及び空気流量約295ml/secで生じる空気衝撃を付与）、有効粒子割合（％）を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合（％）を表6に示す。

<表6>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	有効粒子割合（％）
59) 塩酸プロカテロール + ロイシル-ハリン 0.5mg	0.104	74.5
10 60) 塩酸プロカテロール + ロイシル-ハリン 1.5mg	0.073	63.0
61) 塩酸プロカテロール + ロイシル-ハリン 4.5mg	0.039	53.1
62) 塩酸プロカテロール + ロイシル-フェニルアラニン 0.375mg	0.168	81.9
63) 塩酸プロカテロール + ロイシル-フェニルアラニン 0.5mg	0.222	76.1
15 64) 塩酸プロカテロール + ロイシル-フェニルアラニン 0.75mg	0.181	79.1

表6に示すように、崩壊指数が0.039以上を示す非粉末状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）は空気速度約95m/sec及び空気流量約295ml/secで生じる空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化され、しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

20 実施例65

塩酸プロカテロール（大塚製薬（株）製）5μgとバリリン1.0mgを注射蒸留水で溶解して0.5mlに調製し、これを容器（胴径φ23mm）に充填し、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径φ23mm）を、空気導入流路17の孔径をφ4.01mm、吸引流路16の孔径をφ4.01mmに設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスに装着した。これを、噴射された粒子の粒度分布を直接測定することのできる人工肺モデル：エアロブリーダー（Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA；測定条件：Breath rate 1L/min、Breath Volume 0.1L）を装着したエアロザイザー（Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA）に直接噴射して（凍結乾

乾燥ケーキに空気速度約 1 m/sec 及び空気流量約 17ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、噴射された微粒子の粒度分布を測定した。これを凍結乾燥組成物について、空気力学的平均粒子径 ($\mu \pm SD$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径を表 7 に示す。

<表 7>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu \pm SD$, MMAD)
65) 塩酸プロテロ-ル + アリ	0.273	1.582 \pm 1.552

- 10 表 7 に示すように、崩壊指数が 0.273 を示す非粉末状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）は上記の空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化され、しかもその平均粒子径は 5 ミクロン以下であり経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

実施例 66 ~ 70

- 15 インシュリン (Recombinant Human Insulin crystal, Biobras 社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) (1mg, 2mg)、またはインシュリンと表 8 に示す各種担体をそれぞれ注射蒸留水で溶解して 0.2ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）に
- 20 ついて、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を、実施例 38 ~ 48 と同様に、空気導入流路 17 の孔径を ϕ 1.99mm, 吸引流路 16 の孔径を ϕ 1.99mm に設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスを装着した。これを用いてツインインピンジャー (Copley 社製、UK) により（凍結乾燥ケーキに空気速度約 95m/sec 及び空
- 25 気流量約 295ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、有効粒子割合 (%) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合 (%) を表 8 に示す。

<表 8>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	有効粒子割合 (%)
66) インシュリン 1mg	0.159	75.0
67) インシュリン 1mg + ロイシン 1.4mg	0.145	80.7
5 68) インシュリン 1mg + パーリン 1.0mg	0.110	79.4
69) インシュリン 2mg	0.177	42.4
70) インシュリン 2mg + ロイシン 1.4mg	0.137	65.1

表 8 に示すように、崩壊指数が少なくとも 0.110 を示す非粉末状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）は、担体の有無に関わらず、上記の空気衝撃により容器中で容易に微粒子化され、しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

実施例 7 1 ~ 7 5

インシュリン (Recombinant Human Insulin crystal, Biobras 社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) 1mg と表 9 に示す各種担体 (1.5mg) をそれぞれ注射蒸留水で溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm、流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20ml を供給できるベロ一体を有する）を装着し、これを実施例 1 ~ 3 7 と同様にして、エアロブリーダー (Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA; 測定条件: Breath rate 60L/min、Breath Volume 1L) を装着したエアロサイザー (Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA) に直接噴射して（凍結乾燥ケーキに空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を付与）、噴射された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 (μ m \pm SD) を算出した。

更に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）

を、実施例 38～48 と同様にして、空気導入流路 17 の孔径 $\phi 1.99\text{mm}$ 、吸引流路の孔径 $\phi 1.99\text{mm}$ に設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスを装着した。これを用いてツインインピンジャ（Copley 社製、UK）により（凍結乾燥ケーキに空気速度約 95m/sec 及び空気流量 295ml/sec で生じる空気

5 衝撃を付与）、有効粒子割合（％）を算出した。

各凍結乾燥組成物の崩壊指数、デバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）及び有効粒子割合（％）を表 9 に示す。

<表 9>

10	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)	有効粒子割合 (％)
	71) インシュリン + イロイシ	0.124	1.759 ± 1.425	71.1
	72) インシュリン + ロイシ	0.250	1.954 ± 1.454	74.1
	73) インシュリン + ハ'リン	0.124	2.007 ± 1.438	72.1
	74) インシュリン + フェニルアラニン	0.204	1.872 ± 1.477	62.0
15	75) インシュリン + D-マンニトール	0.160	2.239 ± 1.435	61.2

表 9 に示すように、崩壊指数が少なくとも 0.124 を示す非粉末状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）は空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃または空気速度約 95m/sec 及び空気流量 295ml/sec で生じる空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化された。しかも、空気速度約 95m/sec 及び空気流量 295ml/sec で生じる空気衝撃で微粒子化された粒子の平均粒子径は 5 ミクロン以下であり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

20

実施例 7 6

25 インターフェロン- γ （IFN- γ ）（林原生物化学研究所製、日本、比活性：1000 万 IU/mg）50 万 IU と表 10 に示す担体を注射蒸留水で溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 $\phi 18\text{mm}$ ）に充填し、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。

30 次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 $\phi 18\text{mm}$ ）

を、実施例 1 ～ 37 と同様にして、空気噴射流路 3 の孔径を $\phi 1.2\text{mm}$, 流出流路 4 の孔径を $\phi 1.8\text{mm}$ に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス(空気量約 20ml を供給できるペロー体を有する)を装着し、エアロブリーダー(Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA; 測定条件: Breath rate 60L/min、Breath Volume 1L) を装着したエアロザイザー (Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA) に直接噴射して(凍結乾燥ケーキに空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、噴射された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 10 に示す。

<表 10>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
76) IFN- γ + フェリチン 1mg +ロイシン 0.3mg + 塩酸アルギニン 0.2mg	0.336	1.212 \pm 1.384

表 10 に示すように、崩壊指数が 0.336 を示す非粉末状凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)は空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化され、しかもその平均粒子径は 5 ミクロン以下であり経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

実施例 77 ～ 78

インターフェロン- γ (IFN- γ) (林原生物化学研究所製, 日本, 比活性: 1000 万 IU/mg) 1000 万 IU または 250 万 IU を注射蒸留水で溶解して 0.5ml に調製し、これを容器(胴径 $\phi 18\text{mm}$)に充填し、棚状凍結乾燥機(LYO VAC GT-4, LEYBOLD 社製)を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器(胴径 $\phi 18\text{mm}$)を、実施例 1 ～ 37 と同様にして、空気噴射流路 3 の孔径を $\phi 1.2\text{mm}$, 流出流路 4 の孔径を $\phi 1.8\text{mm}$ に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス(空気量約 20ml を供給できるペロ

5 一体を有する)を装着し、エアロブリーダー(Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA; 測定条件: Breath rate 60L/min、Breath Volume 1L)を装着したエアロサイザー(Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA)に直接噴射して(凍結乾燥ケーキに空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、噴射された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)を表 1 1 に示す。

<表 1 1>

10	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
	77) IFN- γ 1000 万 IU	0.206	2.355 \pm 1.439
	78) IFN- γ 250 万 IU	0.160	2.244 \pm 1.514

15 表 1 1 に示すように、担体を含まない場合であっても崩壊指数が少なくとも 0.160 を示す非粉末状凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)は上記の空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化され、しかもその平均粒子径は 5 ミクロン以下であり経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

実施例 7 9 ~ 8 3

プラスミド DNA である pUC19 DNA (2686bp、大塚製薬(株)製、以下「pUC19 DNA」という) 28 μg と表 1 2 に示す各種担体 2.0mg を注射蒸留水で溶解して
 20 0.5ml に調製し、これを容器(胴径 ϕ 18mm)に充填し、棚状凍結乾燥機(LYO VAC GT-4, LEYBOLD 社製)を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器(胴径 ϕ 18mm)を、実施例 7 1 ~ 7 8 と同様にして、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm、流出流路 4 の孔径
 25 を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス(空気量約 50ml を供給できるベロ一体を有する)を装着し、エアロブリーダー(Amherst Process

Instrument, Inc. 社、USA; 測定条件: Breath rate 60L/min、Breath Volume 1L) を装着したエアロザイザー (Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA) に直接噴射して (凍結乾燥ケーキに空気速度約 89m/sec 及び空気流量約 100ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、噴射された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径を表 1 2 に示す。

<表 1 2>

10	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
	79) pUC19 DNA + イソイシン	0.103	2.168 \pm 1.586
	80) pUC19 DNA + ロイシン	0.096	1.603 \pm 1.580
	81) pUC19 DNA + ハーリン	0.110	1.789 \pm 1.486
	82) pUC19 DNA + フェニルアラニン	0.149	1.375 \pm 1.545
15	83) pUC19 DNA + D-マンニトール	0.126	1.969 \pm 1.503

表 1 2 に示すように、崩壊指数が少なくとも 0.096 を示す非粉末状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) は空気速度約 89m/sec 及び空気流量約 100ml/sec で生じる空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化され、しかもその平均粒子径は 5 ミクロン以下であり経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

実施例 8 4 ~ 8 7

抗インターロイキン-1 β 抗体 (抗 IL-1 β 抗体) (大塚製薬 (株) 製、日本) 100 μg と表 1 3 に示す各種担体 2.0mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器 (胴径 ϕ 18mm) に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について崩壊指数を算出した。

次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器 (胴径 ϕ 18mm) を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm、流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス (空気量約 20mL を供給できるベロー体を

有する)を装着し、エアロブリーダー (Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA, 測定条件; Breath Rate 60L/min, Breath Volume; 1L) を装着したエアロサイザー (Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA) に直接噴射して (凍結乾燥ケーキに空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、噴射された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 13 に示す。

<表 13>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
84) 抗 IL-1 β 抗体 + イロイシ	0.272	1.668 \pm 1.434
85) 抗 IL-1 β 抗体 + ロイシ	0.195	1.681 \pm 1.404
86) 抗 IL-1 β 抗体 + パリン	0.277	1.890 \pm 1.392
87) 抗 IL-1 β 抗体 + フェニアラニン	0.358	1.462 \pm 1.396

得られた凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊 (凍結乾燥ケーキ) であった。表 13 からわかるように、崩壊指数 0.195 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

実施例 88 ~ 91

抗インターロイキン-1 α 抗体 (抗 IL-1 α 抗体) (大塚製薬 (株) 製, 日本) 100 μg と表 14 に示す各種担体 2.0mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器 (胴径 ϕ 18mm) に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器 (胴径 ϕ 18mm) を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm, 流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末

吸入デバイス(空気量約 20mL を供給できるペロー体を有する)を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに実施例 8 4 ~ 8 7 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。

- 5 各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 1 4 に示す。

<表 1 4>

	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
10	88) 抗 IL-1 α 抗体 + イロイシ	0.253	1.515 \pm 1.433
	89) 抗 IL-1 α 抗体 + ロイシ	0.204	1.787 \pm 1.435
	90) 抗 IL-1 α 抗体 + ハリン	0.257	1.957 \pm 1.393
	91) 抗 IL-1 α 抗体 + フェニアラニン	0.258	1.707 \pm 1.426

- 15 得られた凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊(凍結乾燥ケーキ)であった。表 1 4 からわかるように、崩壊指数 0.204 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

20 実施例 9 2 ~ 9 5

- カルシトニン (Sigma 社製, USA) 10 μg と表 1 5 に示す各種担体 2.0mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器(胴径 ϕ 18mm)に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)につ
- 25 いて崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器(胴径 ϕ 18mm)を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm, 流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス(空気量約 20mL を供給できるペロー体を有する)を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに
- 30 実施例 8 4 ~ 8 7 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、

空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 15 に示す。

<表 15>

5	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
	92) カルシニン+イソイシ	0.209	1.531 \pm 1.457
	93) カルシニン+ロイシ	0.273	1.699 \pm 1.434
	94) カルシニン+ハ'リン	0.248	1.421 \pm 1.466
10	95) カルシニン+フェニルアラニン	0.150	1.653 \pm 1.408

得られた凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊 (凍結乾燥ケーキ) であった。表 15 からわかるように、崩壊指数 0.150 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量
 15 約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

実施例 96 ~ 100

エリスロポエチン (和光純薬製, 日本) 12 μg と表 16 に示す各種担体 2.0mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器 (胴径 ϕ 18mm)
 20 に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器 (胴径 ϕ 18mm) を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm, 流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス (空気量約
 25 20mL を供給できるペロー体を有する) を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに実施例 84 ~ 87 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)
 30 を表 16 に示す。

<表 1 6>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
96) エリスロホ [®] エチン+イソロイシ	0.287	1.214 \pm 1.396
97) エリスロホ [®] エチン+ロイシ	0.213	1.833 \pm 1.429
98) エリスロホ [®] エチン+ハ [®] リン	0.254	1.670 \pm 1.444
99) エリスロホ [®] エチン+フェニルアラニン	0.309	1.923 \pm 1.447
100) エリスロホ [®] エチン+D-マンニトール	0.155	1.795 \pm 1.412

- 10 得られた凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 1 6 からわかるように、崩壊指数 0.155 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

15 実施例 1 0 1

- 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) (Evermore Bio 社製, 中国) 20 μg と D-マンニトール 2.5mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm, 流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20mL を供給できるベロー体を有する）を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに実施例 8 4 ~ 8 7 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 1 7 に示す。

<表 1 7>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
101) G-CSF + D-マンニトール	0.049	1.795 \pm 1.412

得られた凍結乾燥組成物は凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 1 7 からわかるように、崩壊指数 0.049 を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

実施例 1 0 2 ~ 1 0 4

成長ホルモン（和光純薬製，日本）100 μg と表 1 8 に示す各種担体を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm, 流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20mL を供給できるペロー体を有する）を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに実施例 8 4 ~ 8 7 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を表 1 8 に示す。

<表 1 8>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
102) 成長ホルモン+イソロイシン 1.5mg +D-マンニトール 0.1mg+グリシン 0.02mg	0.250	1.626 \pm 1.473
103) 成長ホルモン+ハリン 1.5mg +D-マンニトール 0.1mg +グリシン 0.02mg	0.270	1.675 \pm 1.461
104) 成長ホルモン+フェニアラニン 1.5mg +D-マンニトール 0.1mg+グリシン 0.02mg	0.362	1.286 \pm 1.375

得られた凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 1 8 からわかるように、崩壊指数 0.250 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

実施例 105～107

デオキシリボヌクレアーゼ (Dnase) (Sigma 社製, USA) 1mg と表 1 9 に示す各種担体 2mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm、流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20mL を供給できるペロー体を有する）を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに実施例 8 4～8 7 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 1 9 に示す。

<表 1 9>

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
105) Dnase + イソロシン	0.142	1.737 \pm 1.452
106) Dnase + バリン	0.209	2.014 \pm 1.449
107) Dnase + フェニルアラニン	0.078	2.425 \pm 1.462

得られた凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 1 9 からわかるように、崩壊指数 0.078
 10 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

実施例 1 0 8 ～ 1 0 9

副甲状腺ホルモン (PTH) (Sigma 社製, USA) 10 μg と表 2 0 に示す各種
 15 担体 2mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器(胴径 ϕ 18mm)に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器 (胴径 ϕ 18mm) を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm, 流出流
 20 路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス (空気量約 20mL を供給できるペロー体を有する) を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに実施例 8 4 ～ 8 7 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊
 25 指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) を表 2 0 に示す。

<表 2 0>

	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
5	108) PTH + フェニルアラニン	0.273	1.090 \pm 1.346
	109) PTH + D-マンニトール	0.234	1.603 \pm 1.504

得られた凍結乾燥組成物は凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 2 0 からわかるように、崩壊指数 0.234 以上を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

実施例 1 1 0

Leuprolide (Sigma 社製, USA) 100 μg とフェニルアラニン 2mg を注射蒸留水に溶解して 0.5ml に調製し、これを容器（胴径 ϕ 18mm）に充填し、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状のケーキ状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器（胴径 ϕ 18mm）を、空気噴射流路 3 の孔径を ϕ 1.2mm, 流出流路 4 の孔径を ϕ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20mL を供給できるペロー体を有する）を装着し、容器内の凍結乾燥ケーキに実施例 8 4 ~ 8 7 と同様にして、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃を与え、粉碎された微粒子の粒度分布を測定し、空気力学的平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を表 2 1 に示す。

<表 2 1>

	凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
30	110) Leuprolide + フェニルアラニン	0.358	1.115 \pm 1.350

得られた凍結乾燥組成物は凍結乾燥時は非粉末のケーキ状の塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 2 1 からわかるように、崩壊指数 0.358 を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃により崩壊して空気力学的平均粒子径が 5 ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤となった。

産業上の利用可能性

本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、凍結乾燥組成物を肺への送達に必要な大きさにまで微粒子化することができるとともに、該微粒子の肺へ吸入投与が可能である。すなわち、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、非粉末状態で調製された凍結乾燥組成物を使用時（投与時）に微粒子化すると同時に、吸入投与が可能であり、これによって製剤の微粒化のための特別な操作が不要となる。従って、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システム（製剤システム）によれば、製造過程でのロス（薬物の不活性化や充填操作による回収ロス）や保存中のロス（微粒子状での保存による薬物の不活性化など）、並びに製造過程での夾雑物の混入の恐れがなく、所望の一定量を安定して投与することが可能となる。これは、特に蛋白質やペプチドなどの一般に高価な薬理活性物質を有効成分とする製剤に有用である。

また本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムにおいて得られる有効粒子割合（Fine Particle Fraction）は少なくとも 10% 以上であり、さらに本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば当該有効粒子割合を 20% 以上、25% 以上、30% 以上、並びに 35% 以上に高めることが可能である。米国特許公報第 6153224 号によると、従来のドライパウダー吸入装置の多くは、肺下部に付着する有効成分（粒子）は、吸入される有効成分の 10% 程度に過ぎないことが記載されている。また、特開 2001-151673 号公報においても、一般的な吸入用粉末製剤の肺への薬物の到達量（肺到達率）は、該製剤から排出される薬物の 10% 程度であることが記載されている。ゆえに、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、

従来の吸入用粉末製剤よりも高い有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) を達成することができる点で有用な投与システムであるといえる。

5 本発明の凍結乾燥組成物および噴射型の乾燥粉末吸入デバイスによれば、空気圧送手段によって空気噴射流路から容器内に空気を噴射して僅かな空気衝撃を凍結乾燥組成物に与えるだけで該凍結乾燥組成物を微粒子化することができる。このため簡単な構造の吸入デバイスで、また簡単な取り扱いで用時に微粒子化が可能である。また、当該吸入デバイスは平易な構造を有するため低い製造コストで生産が可能であり、その結果大量配布が可能である。

10 また噴射型の乾燥粉末吸入デバイスによれば、ペロー体などの空気圧送手段の圧縮速度を調整することにより、使用者の呼吸能力に合わせてエアロゾル (粉末製剤) の吸引量を調整することができる。また、針部を一本にまとめることによれば、容器の口栓への針部の突き刺し作業が容易になる。

15 さらに自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスによれば、使用者の吸気圧で空気衝撃を発生させて凍結乾燥組成物をエアロゾル化 (微粒子化) することができるので、使用者の吸気と同時に凍結乾燥組成物の微粒子化と肺への投与が可能であり、これによってロスなく安定した量での薬物投与が期待できる。また、エアロゾル化 (微粒子化) のために別途特別の操作が不要であるため取扱いが容易である。また、噴射型と同様、針部を一本にまとめることによれば容器の口栓への背部の突き刺し作業が容易になる。

20 本発明の乾燥粉末吸入デバイスによれば、吸引流路及び空気導入流路を有する針部の先端を容器の口栓に突き刺し、患者の吸気圧で吸引口から前記容器内の空気を吸入することにより、針部の空気導入流路から容器内に空気を流入させて前記凍結乾燥組成物に空気衝撃を与え、粉末化した凍結乾燥組成物を容器から吸引することができる。

また、特に実施態様例 4 に記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイスの場合には、下記の効果を奏する。

凍結乾燥組成物に有効な空気衝撃を与え、微粒子化した粉末状の凍結乾

燥組成物を容器から吸引しようとする場合には、吸引流路及び空気導入流路の断面積を大きくしなければならず、そのために針部の径を大きくする必要がある。

5 しかし、径の大きい針部を口栓に突き刺す場合には、容器を、確実に保持した状態において、針部の軸線から外れることなく、針先に近づけ、大きな力で口栓を針先に押し付ける必要が生じる。

10 そこで、本発明の乾燥粉末吸入デバイスは、上述のように、容器を保持するホルダー部と、ホルダー部のガイド部と、機構部及び該機構部を操作する操作体を有するホルダー作動部とを備えることにより、容器を、ホルダー部で保持し、ガイド部に沿って針部の軸線上を移動させて針先に近づけ、操作体を操作することにより比較的小さい力で容器の口栓を針部に突き刺すことができる。

 このように、本発明の乾燥粉末吸入デバイスによれば、容器の口栓を容易かつ確実に針部に突き刺すことが可能になる。

15 また、前記ハウジングは筒状に形成され、該ハウジングの先部に前記吸引口部を形成し、前記ハウジング内に前記容器の収納室を形成し、前記針先が前記収納室を向くように前記針部を前記ハウジング内に配設し、前記針部の空気導入流路と連通して外気を導入するための導入口を前記ハウジングの壁部に設け、前記ホルダー作動部により前記ホルダー部を前記収納室内において前記ハウジングの軸先方向に前進及び後退させるように構成すれば、ペンシル形の乾燥粉末吸入デバイスを形成することができ、使

20 いやすく、携帯にも便利になる。

 また、前記ハウジングは、前記ホルダー部が後退した位置に前記容器の出し入れ口を有するハウジング本体と、前記ハウジング本体にヒンジにて連結された前記出し入れ口の蓋とで形成され、前記ホルダー作動部は、前記蓋を倒して前記出し入れ口を閉じたときには、前記ホルダー部を前進させ、前記蓋を起こして前記出し入れ口を開けたときには、前記ホルダー部を後退させる前記機構部を備え、且つ、前記蓋が前記機構部の操作体を兼ねるようにすれば、ホルダー作動部の機構部を簡略化できて製造コストの

25

面で有利になる。また、容器の口栓が針先に突き刺さると同時に容器の出し入れ口に蓋をすることができるので、使いやすくなる。

請求の範囲

1. (1) 1回投与量の有効成分を含有し、かつ下記：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

5 (ii) 崩壊指数が0.015以上である、及び

(iii) 少なくとも1 m/sec の空気速度及び少なくとも17 ml/sec の
空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミ
クロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる特性
を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、

10 (2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのでき
る手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備
えたデバイスとを組み合わせ用いられる経肺投与用乾燥粉末吸入システ
ム。

2. 吸入時に上記容器と上記デバイスとが組み合わされて用いられる、
15 請求項1に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

3. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.02以上である、請求項1に記載
の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

4. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも2 m/sec の空気速度及び少
なくとも17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである請
20 求項1に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

5. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも1 m/sec の空気速度及び少
なくとも20 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである請
求項1に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

6. 凍結乾燥組成物が、空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が
25 5ミクロン以下またはその有効粒子割合が20%以上の微粒子になる特性
を有するものである、請求項1に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム

7. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである、
請求項1に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

8. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求

項 1 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

9. デバイスとして、

i) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を使用者に吸入させるために用いられるデバイスであって、
5 空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で
10 前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス、または

ii) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、
15 吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、
20 流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス
を用いる請求項 1 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

25 10. (1) 1 回投与量の有効成分を含有し、かつ下記：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が 0.015～1.5 の範囲にある、及び

(iii) 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び 17 ml/sec～15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、

平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、

5 (2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせ用いられる、請求項1に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

1 1. 下記(i)～(iii)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

10 (ii) 崩壊指数が0.015以上である、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

1 12. 崩壊指数が0.02以上である、請求項11に記載の凍結乾燥組成物。

1 13. 崩壊指数が0.015～1.5である、請求項11に記載の凍結乾燥組成物。

20 1 14. 少なくとも2m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、請求項11に記載の凍結乾燥組成物。

25 1 15. 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも20ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、請求項11に記載の凍結乾燥組成物。

1 16. 空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になる請求項11に記載の凍結乾燥組成物。

1 17. 有効成分として合成低分子薬物を含む、請求項11に記載の凍結乾

乾燥組成物。

18. 有効成分として高分子薬物を含む、請求項11に記載の凍結乾燥組成物。

19. 有効成分として高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、請求項18に記載の凍結乾燥組成物。

20. 下記(i)～(iii)の特性を有する請求項11に記載の凍結乾燥組成物：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
 - 10 (ii) 崩壊指数が0.015～1.5の範囲にある、及び
 - (iii) 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び17 ml/sec～15 L/sec の範囲の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。
21. 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を空気の衝撃で微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いる経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

22. 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする請求項21に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

23. 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、
5 流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする請求項 2 1 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

2 4. 一本の針部に前記吸引流路及び前記空気導入流路が形成されてなる請求項 2 3 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。
10

2 5. 空気衝撃を受けることによって微粒子化する非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥組成物が収容され且つ口栓で密封された容器を保持するためのホルダー部と、

該容器内の前記凍結乾燥組成物に空気衝撃を与え、該空気衝撃により微粒子化された粉末状の前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための手段と、を備えた乾燥粉末吸入デバイスであって、
15

前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための吸引流路、及び外気を前記容器内に導入するための空気導入流路を有する針部と、

前記針部の前記吸引流路と連通する吸引口部と、

20 前記ホルダー部を前記針部の軸線方向にガイドするためのガイド部と、

前記ホルダー部に前記容器が保持された際に、当該容器を前記針部の針先に向けて前進させて容器の口栓を前記針先に突き刺し、また前記針先から後退させて容器の口栓を前記針先から引き離すための機構部、及び該機構部を操作する操作体を有し、該機構部は容器の口栓を前記針部に突き刺すのに要する力よりも小さい力で前記操作体を操作できるように構成されているホルダー作動部と、
25

前記針部を支持し、且つ、前記吸引口部と前記ガイド部と前記ホルダー作動部を設けるためのハウジングと、

を備え、

前記口栓を前記針部に突き刺して前記針部の吸引流路及び空気導入流路と前記容器内とを連通させると共に空気導入流路の先に前記凍結乾燥組成物を位置させた状態において、被験者の吸気圧で前記吸引口部から前記容器内の空気を吸入して、空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、前記容器内の凍結乾燥組成物に空気衝撃を与えることを特徴とする請求項 24 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

26. 1 回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015 以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、

それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子とする、経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

27. 調製される微粒子の平均粒子径が 5 ミクロン以下であるか、または有効粒子割合が 20 % 以上である、請求項 26 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

28. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.02 以上である、請求項 26 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

29. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである請求項 26 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

30. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求項 26 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

31. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも 2 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手

段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、請求項 26 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

32. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 20 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、請求項 26 に記載の経肺投与用簡素粉末製剤の製造方法。

33. デバイスとして請求項 22 または 23 に記載の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化することを特徴とする請求項 26 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

34. 1 回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015 ~ 1.5 の範囲の崩壊指数を有する、及び

15 (iii) 1 ~ 300 m/sec の範囲にある空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、

それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子とすることを含み、請求項 26 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

25 35. 1 回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015 以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン

以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物に、使用時に上記の空気衝撃を与えることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上になるように微粒子化し、

- 5 該微粒子化された粉末を使用者に吸入により投与させることを含む、経肺投与方法。

36. 凍結乾燥組成物が容器内に收容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を
10 備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項35に記載の経肺投与方法。

37. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.02以上である、請求項36に記載の経肺投与方法。

38. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも2m/secの空気速度及び
15 少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気によって生じるものである請求項36に記載の経肺投与方法。

39. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも20ml/secの空気流量を有する空気によって生じるものである請求項36に記載の経肺投与方法。

- 20 40. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである、請求項36に記載の経肺投与方法。

41. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求項36に記載の経肺投与方法。

- 25 42. デバイスとして請求項22または23に記載する乾燥粉末吸入デバイスをを用いる請求項36に記載の経肺投与方法。

43. 凍結乾燥組成物が、下記：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.015～1.5の範囲の崩壊指数を有する、及び

(iii) 1～300m/secの範囲にある空気速度及び17ml/sec～15

L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる

という特性を有するものであり、

- 5 微粒子化された粉末が、容器内の上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と得られる微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項 36 に記載の経肺投与方法。

44. 1 回投与量の有効成分を含み、下記の：

- 10 (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
(ii) 0.015 以上の崩壊指数を有する、及び
(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる
- 15 という特性を有する凍結乾燥組成物を、上記平均粒子径または有効粒子割合を有する微粒子に粉末化して用いる、凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用。

45. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項 44 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。
- 20

46. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.02 以上である、請求項 45 に記載の経肺投与への使用。

- 25 47. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 2 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、請求項 45 に記載の経肺投与への使用。

48. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも

20 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、請求項 45 に記載の経肺投与への使用。

49. 凍結乾燥組成物が、空気衝撃を受けることによって、平均粒子径
5 が 5 ミクロン以下または有効粒子割合が 20 % 以上の微粒子になるものである、請求項 45 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

50. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである請求項 45 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

51. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求
10 項 45 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

52. デバイスとして請求項 22 または 23 に記載する乾燥粉末吸入デバイスを
用いる請求項 45 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

53. 凍結乾燥組成物が下記：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
- 15 (ii) 0.015 ~ 1.5 の範囲の崩壊指数を有する、及び
- (iii) 1 ~ 300 m/sec の範囲にある空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる

20 という特性を有するものであって、微粒子化された粉末が、容器内の上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項 45 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

25 54. 吸入による経肺投与用の乾燥粉末製剤の製造のための、下記凍結乾燥組成物の使用：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
- (ii) 0.015 以上の崩壊指数を有する、及び
- (iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気

流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるように微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

5 55. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.02以上である、請求項54に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

56. 凍結乾燥組成物が、少なくとも2m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、請求項54に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

57. 凍結乾燥組成物が、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも20ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、請求項54に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

58. 凍結乾燥組成物が、空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になるものである、請求項54に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

59. 凍結乾燥組成物が有効成分として合成低分子薬物を含むものである、請求項54に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

60. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである、請求項54に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

61. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を

備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項 5 4 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

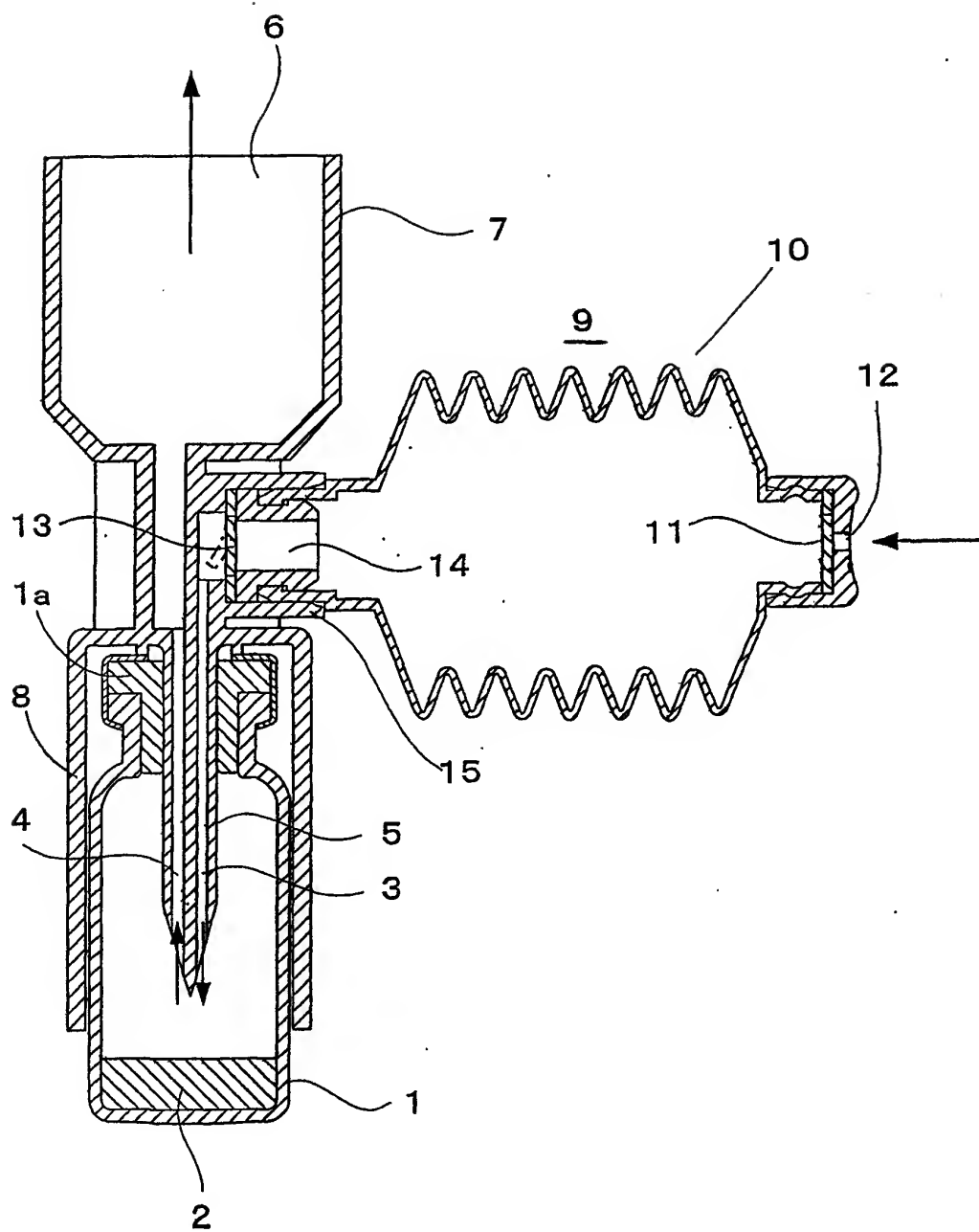
6 2. デバイスとして請求項 2 2 または 2 3 に記載する乾燥粉末吸入デバイスを用いる請求項 6 1 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

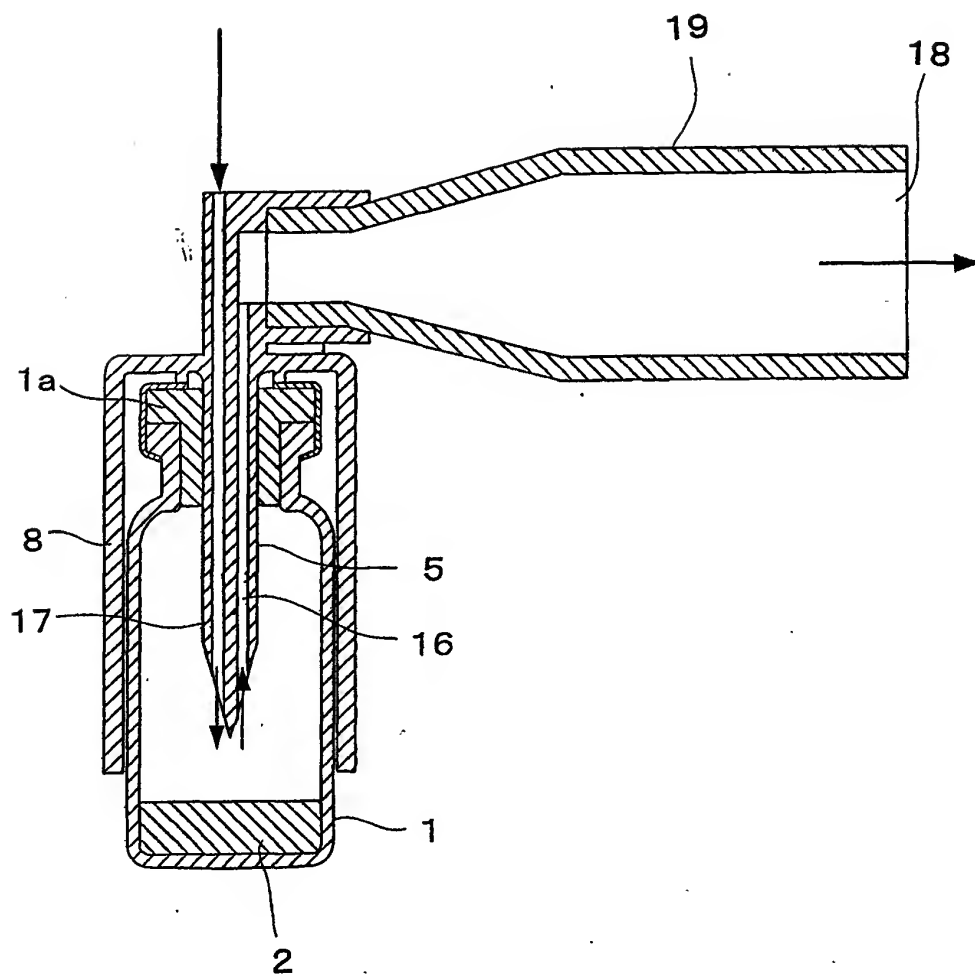
6 3. 下記特性を有する凍結乾燥組成物を用いる、請求項 5 4 に記載する経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

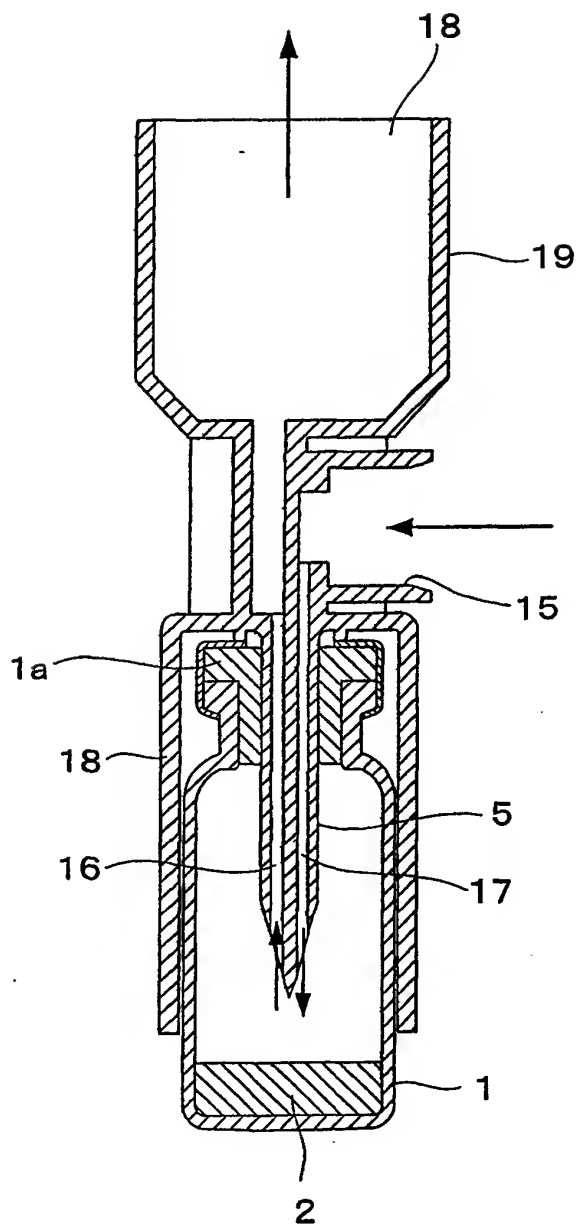
(ii) 崩壊指数が 0. 0 1 5 ~ 1. 5 の範囲にある、及び

10 (iii) 1 ~ 3 0 0 m/sec の範囲にある空気速度及び 1 7 ml/sec ~ 1 5 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 1 0 ミクロン以下または有効粒子割合が 1 0 % 以上の微粒子になる。

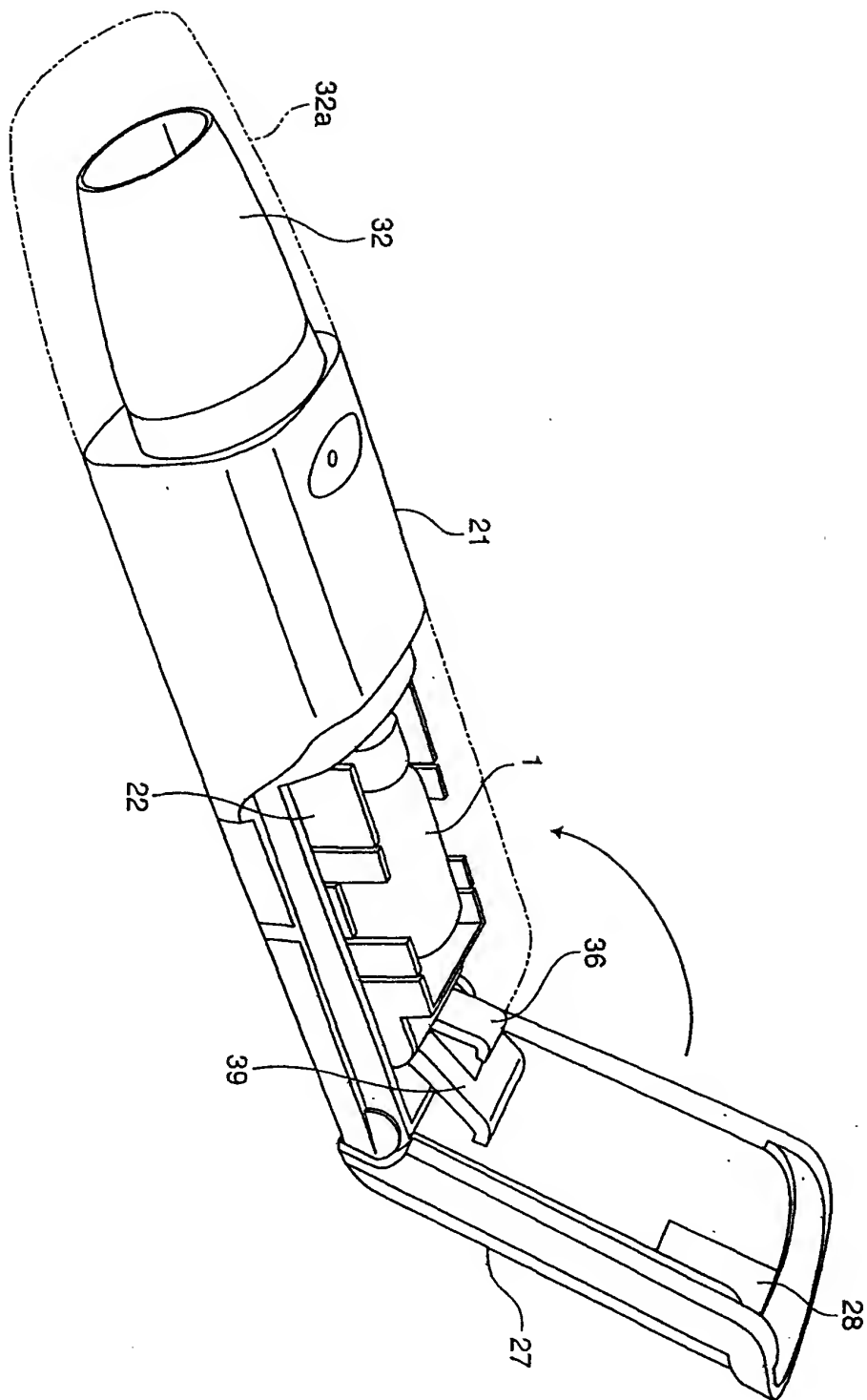
1/16
FIG. 1

2/16
FIG. 2

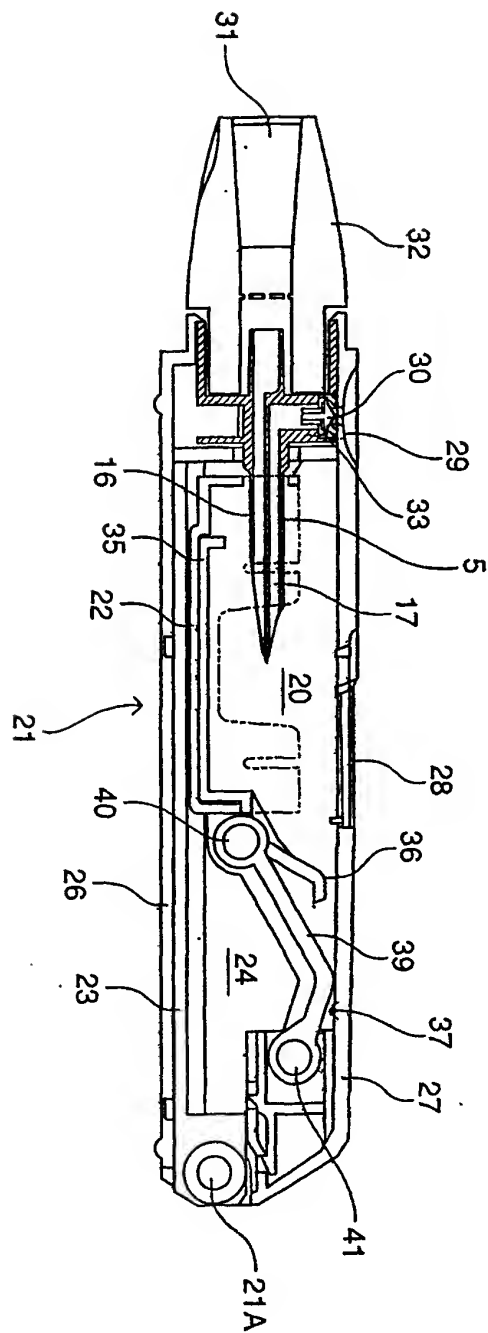
3/16
FIG. 3



4/16
FIG. 4

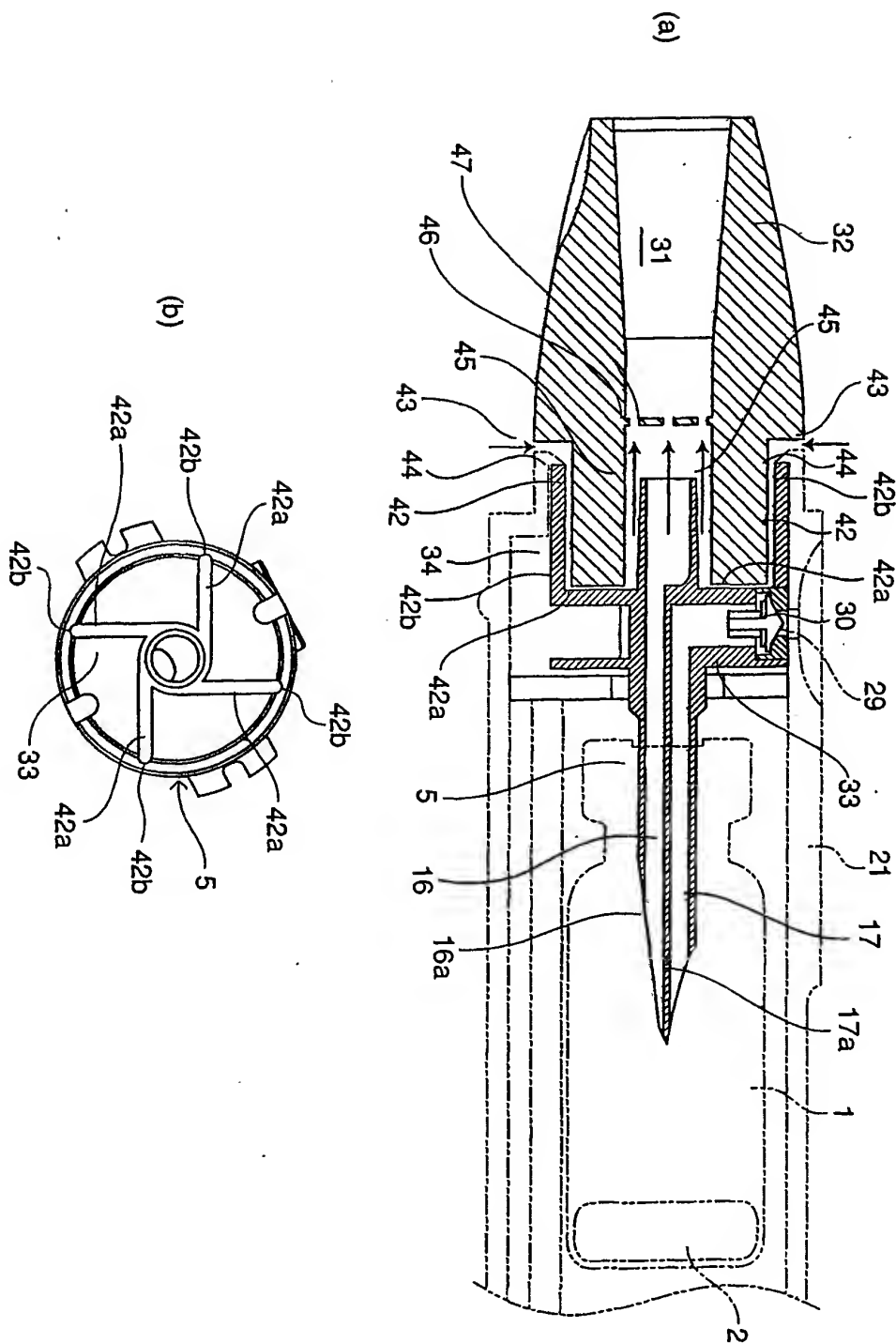


5/16
FIG. 5

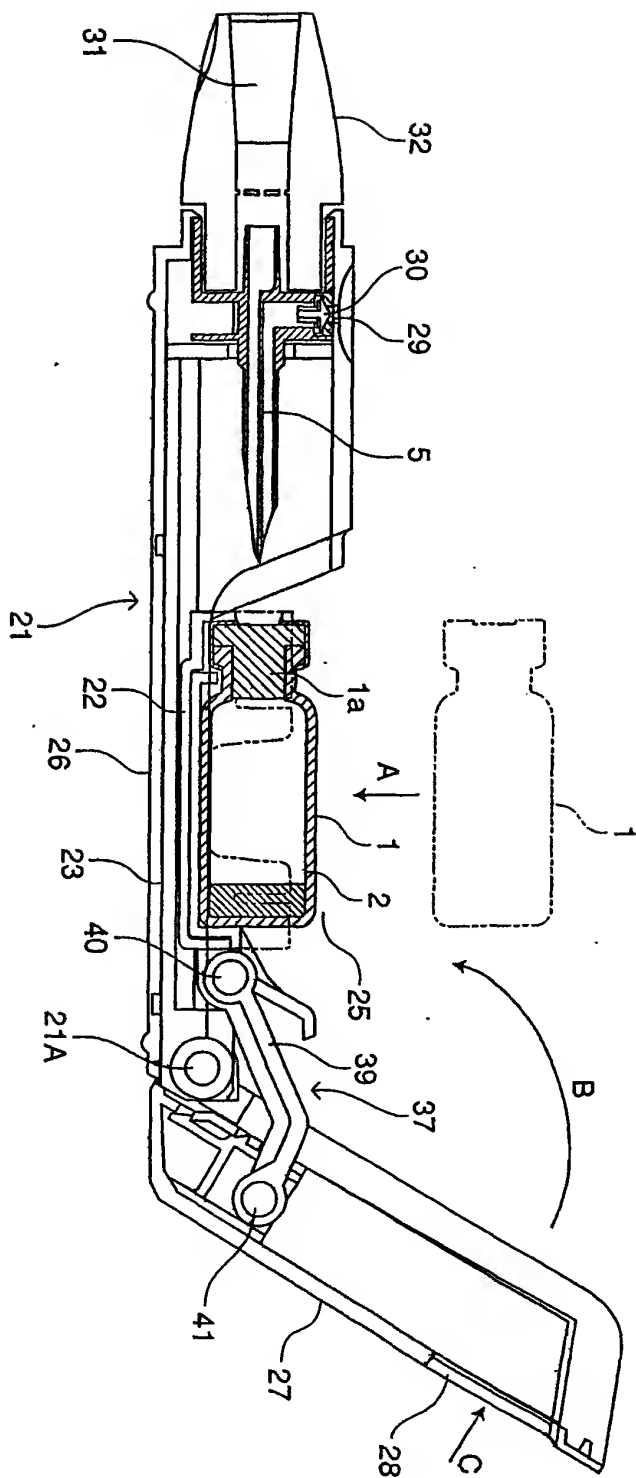


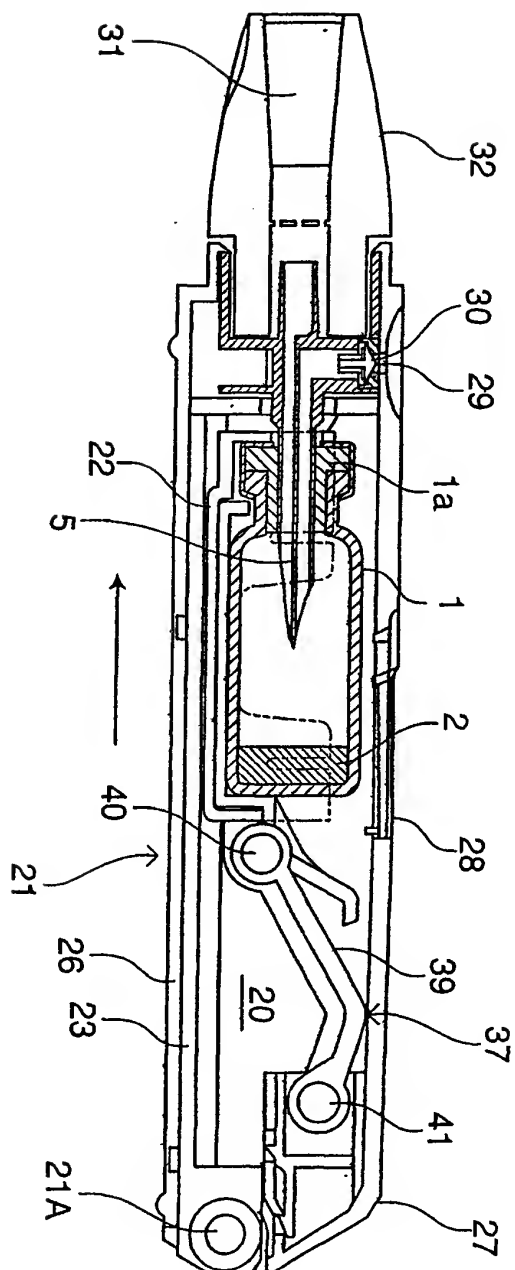
6/16

FIG. 6

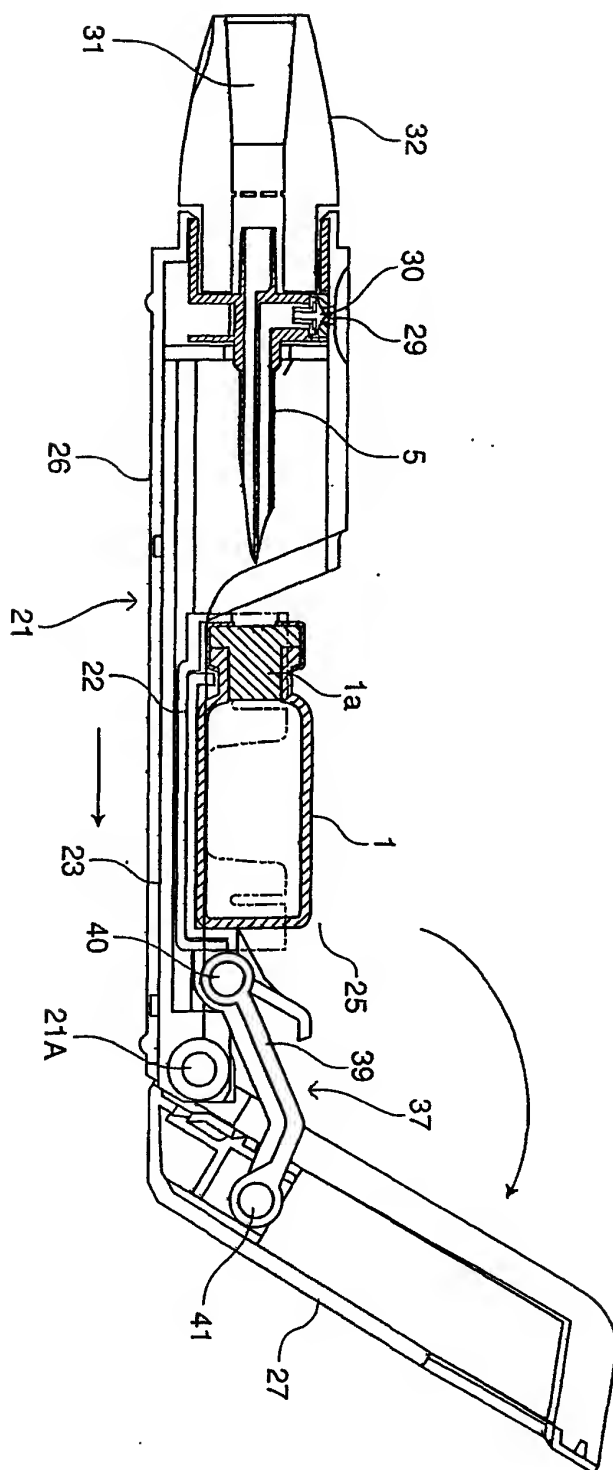


7/16
FIG. 7

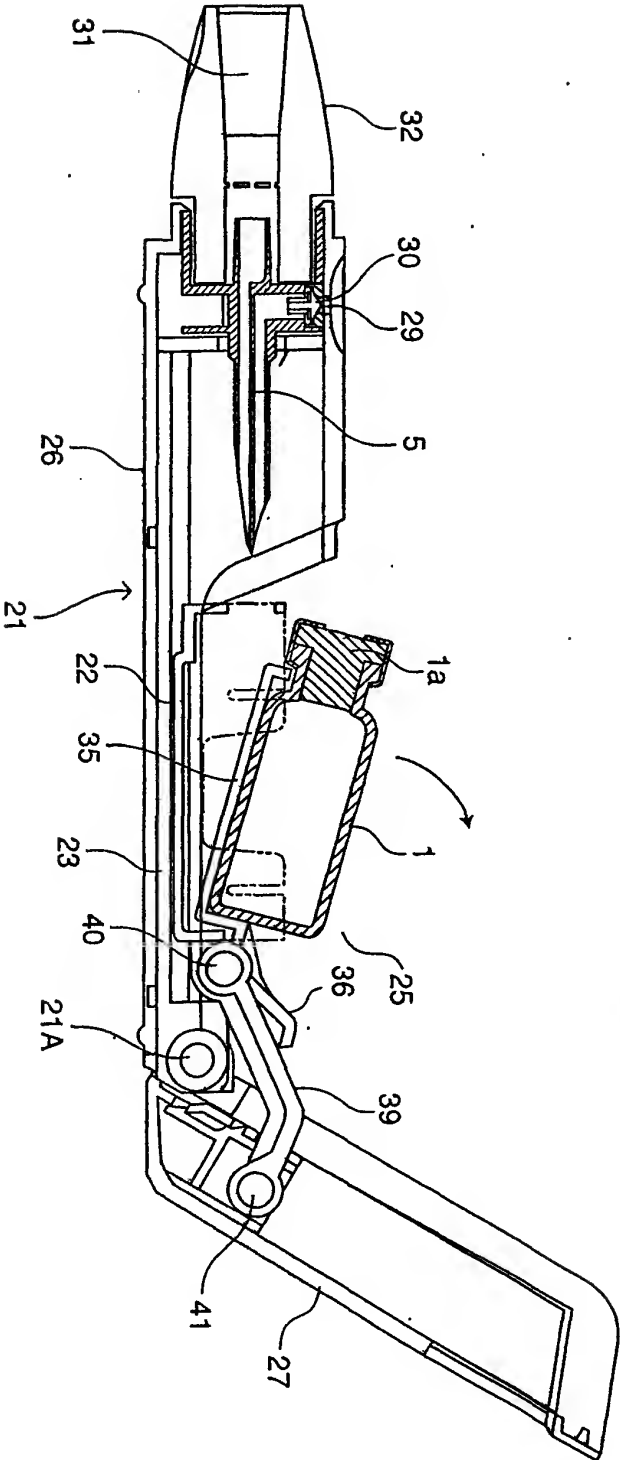


8/16
FIG. 8

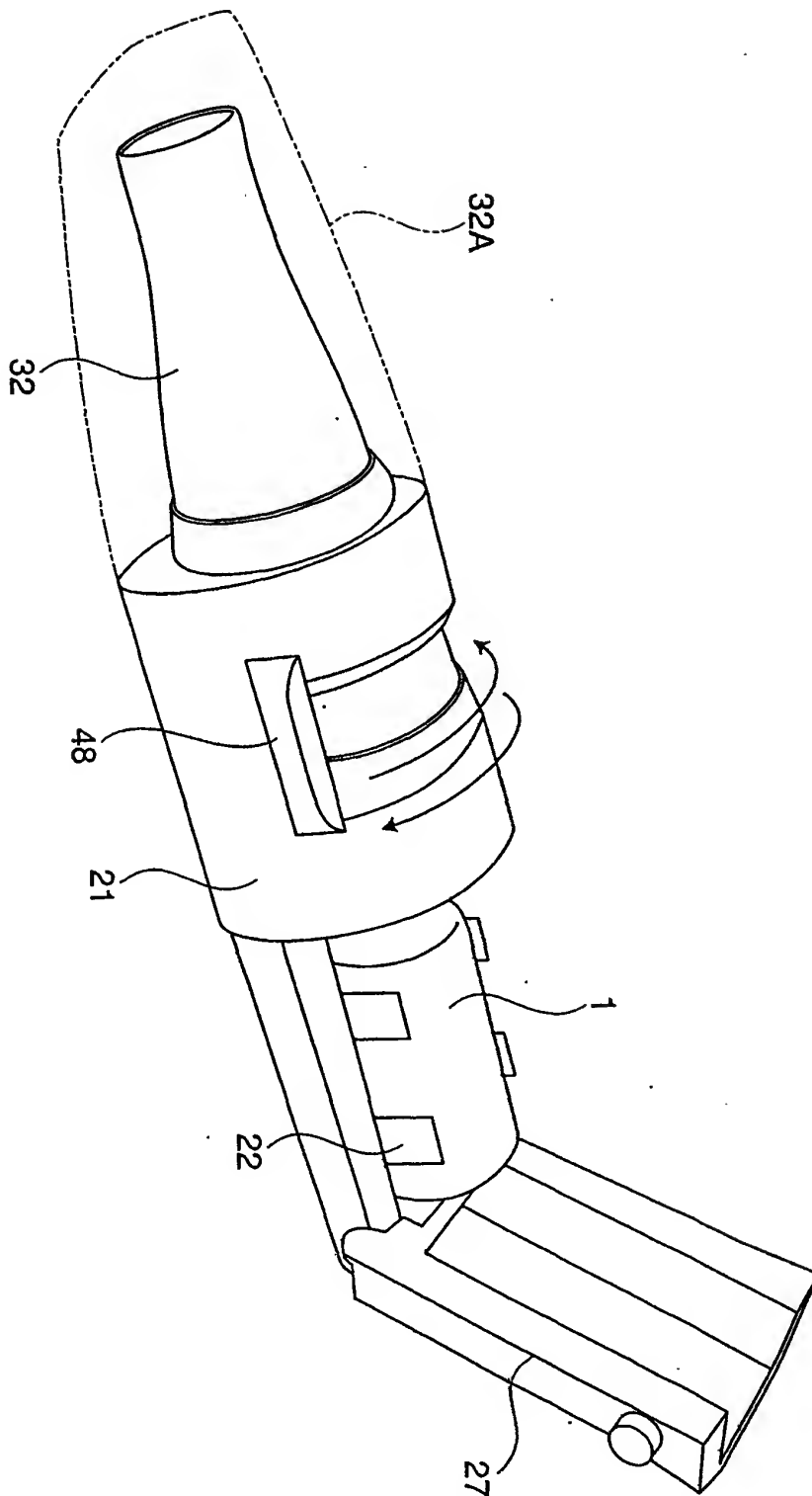
9/16
FIG. 9



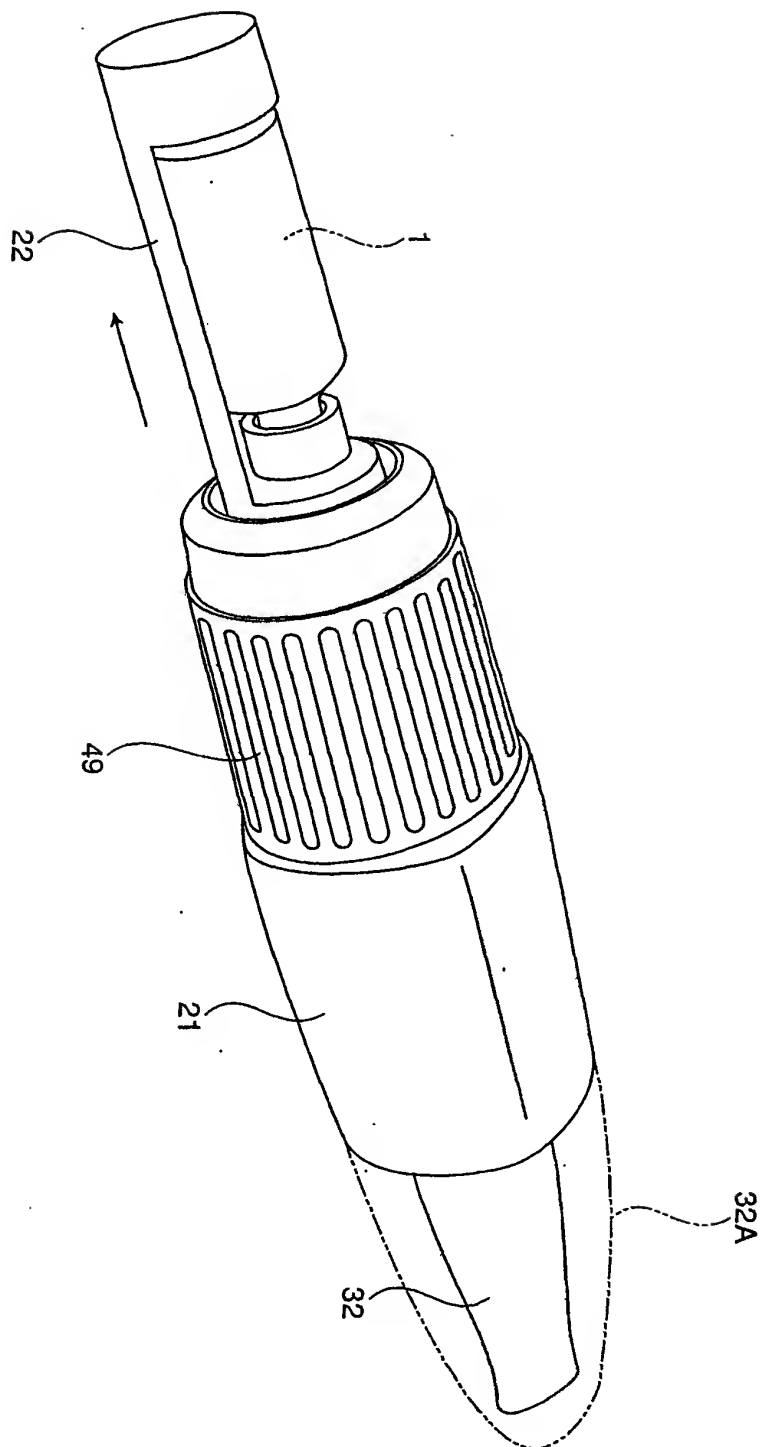
10/16
FIG. 10



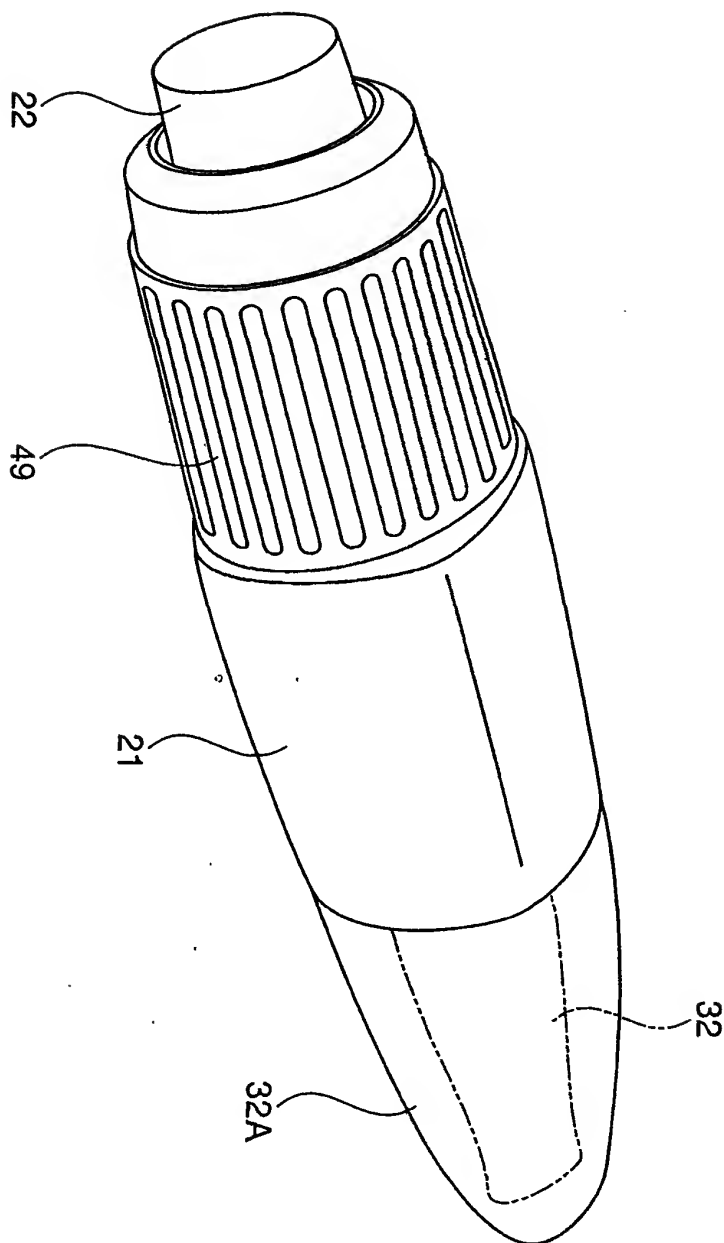
11/16
FIG. 11



12/16
FIG. 12



13/16
FIG. 13



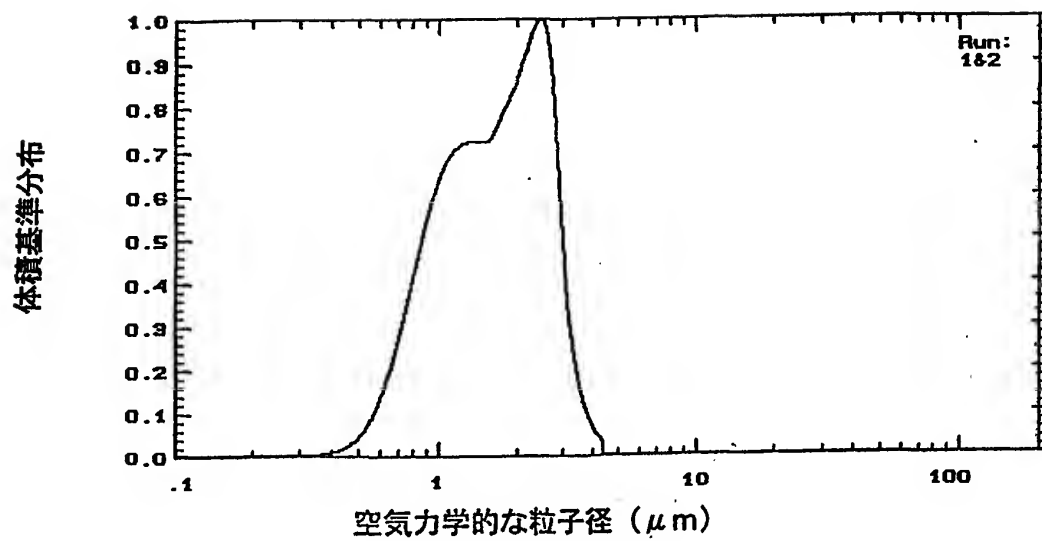
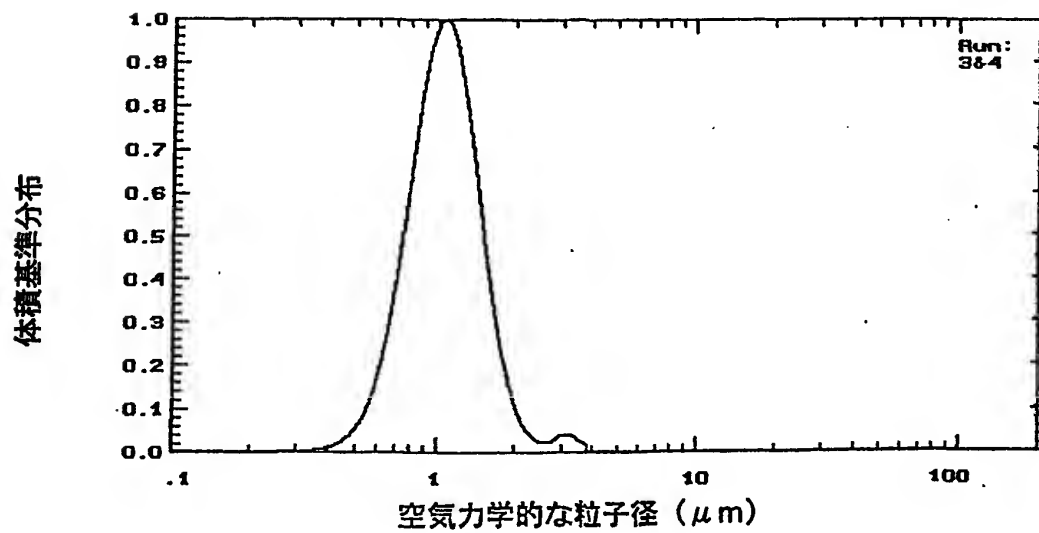
14/16
FIG. 14

FIG. 15



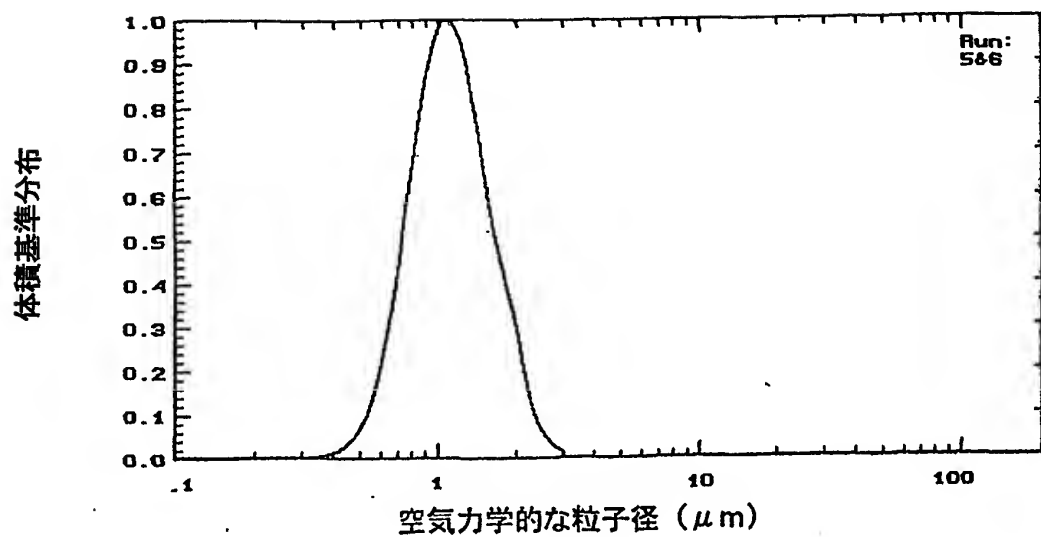
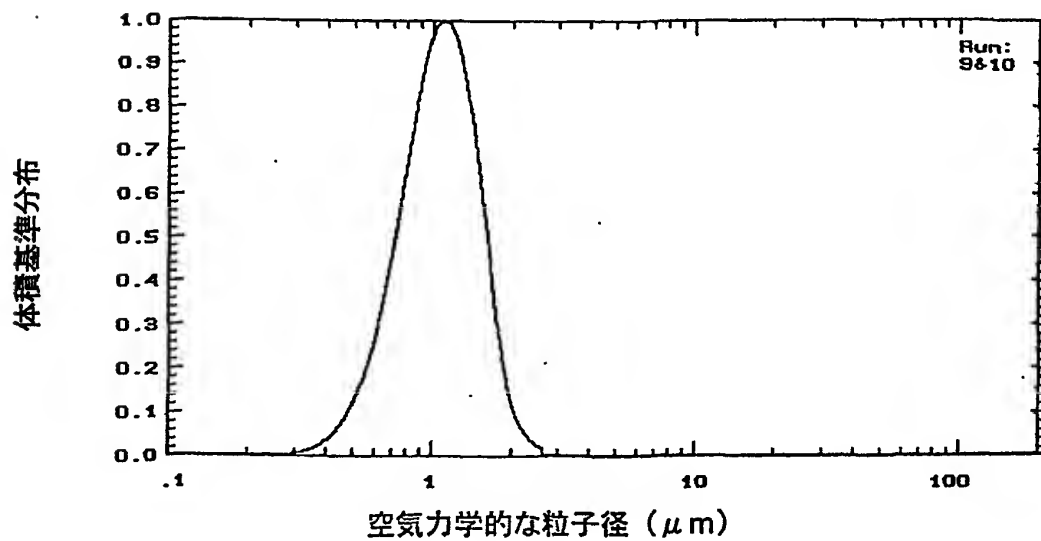
15/16
FIG. 16

FIG. 17



16/16

FIG. 18

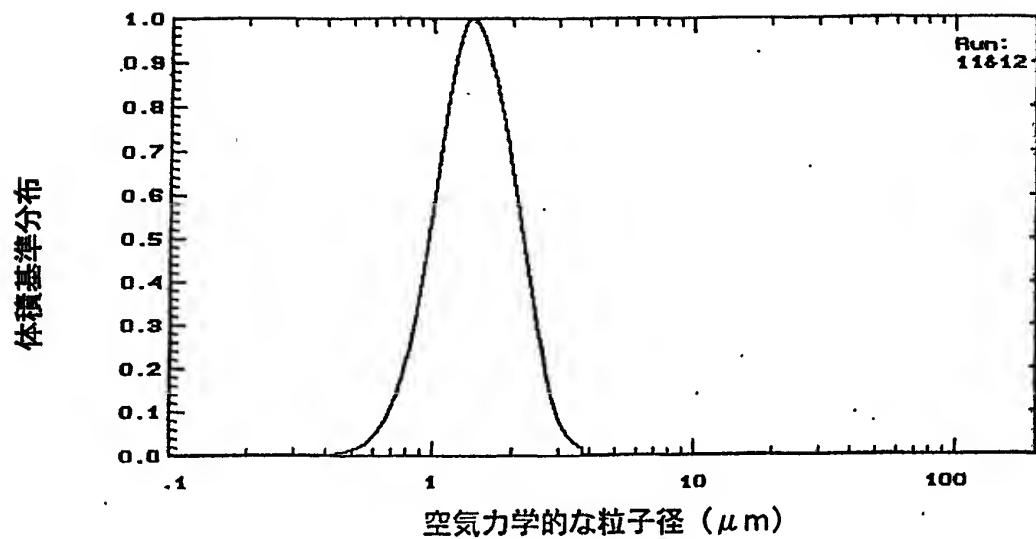
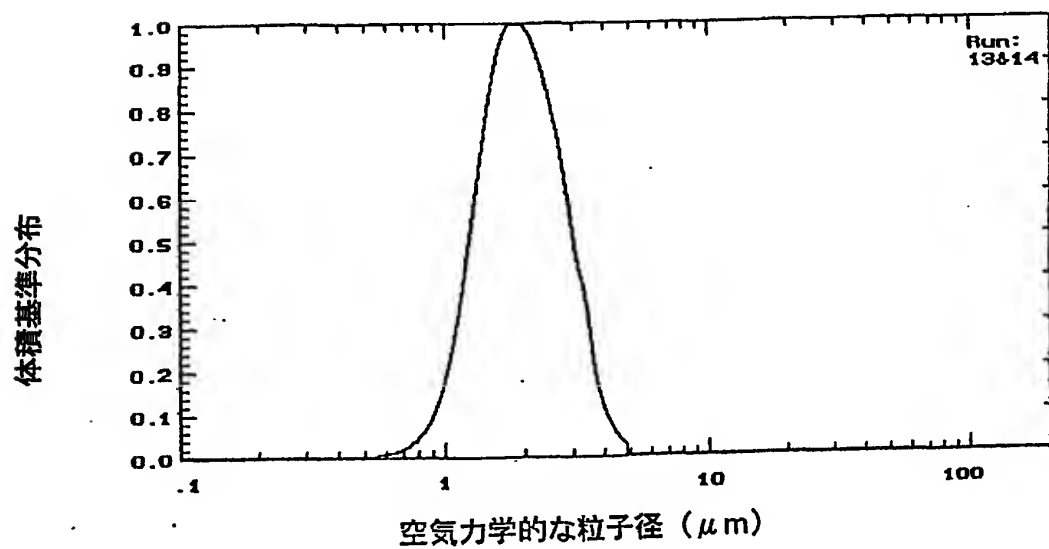


FIG. 19



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTERInt.Cl⁷ A61M15/00, A61K9/12, A61K9/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61M13/00, A61M15/00, A61K9/12, A61K9/19, A61K9/72,
A61K47/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/15262 A1 (Inhale Therapeutic Systems, Inc.), 23 March, 2000 (23.03.00), Page 18, lines 13 to 29; page 22, line 14 to page 24, line 6 & JP 2002-524535 A & EP 1117442 A	21
Y	US 5654007 A (Inhale Therapeutic Systems, Inc.), 05 August, 1997 (05.08.97), Full text; all drawings & JP 11-507040 A & WO 96/40068 A1	21
A	US 5354934 A (AMGEN Inc.), 11 October, 1994 (11.10.94), Full text; all drawings & JP 8-507753 A & WO 94/17784 A1 & EP 613683 A	1-34, 54-63

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 September, 2002 (11.09.02)Date of mailing of the international search report
01 October, 2002 (01.10.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05955

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/24444 A1 (WEBB, Garth, T.), 04 May, 2000 (04.05.00), Full text; all drawings & JP 2002-528184 A & EP 1124603 A	1-34, 54-63
A	US 5954047 A (Systemic Pulmonary Development, Ltd.), 21 September, 1999 (21.09.99), Full text; all drawings & JP 2001-520088 A & WO 99/20331 A1	1-34, 54-63
A	JP 8-103499 A (Unisia Jecs Corp.), 23 April, 1996 (23.04.96), Full text; all drawings (Family: none)	1-34, 54-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05955

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35-43

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 35 to 43 relate to transpulmonary administration methods wherein a powder is administered to a subject by inhalation and, therefore, pertain to methods of treatment of the human body by therapy. Thus, these claims relate to a subject matter (continued to extra sheet)

2. ☒ Claims Nos.: 44-53

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Although claims 44 to 53 relate to use of freeze-dried compositions in transpulmonary administration via inhalation, the category thereof (i.e., whether the freeze-dried compositions per se or methods of administration of the freeze-dried compositions) is unknown. (Continued to extra sheet.)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05955

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

Thus, these claims relate to a subject matter which this International Search Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (ii) of the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M15/00, A61K 9/12, A61K 9/72

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M13/00, A61M15/00, A61K 9/12,
A61K 9/19, A61K 9/72, A61K47/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2002年
日本国実用新案登録公報	1996-2002年
日本国登録実用新案公報	1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/15262 A1 (INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, Inc.) 2000.03.23 第18頁第13-29行, 第22頁第14行-第24頁第6行 & JP 2002-524535 A & EP 1117442 A	21
Y	US 5654007 A (INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS) 1997.08.05 全文, 全図 & JP 11-507040 A & WO 96/40068 A1	21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.09.02

国際調査報告の発送日

01.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安井 寿儀



3 E

9530

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5354934 A (AMGEN Inc.) 1994. 10. 11 全文, 全図 & JP 8-507753 A & WO 94/17784 A1 & EP 613683 A	1-34, 54-63
A	WO 00/24444 A1 (WEBB, Garth, T.) 2000. 05. 04 全文, 全図 & JP 2002-528184 A & EP 1124603 A	1-34, 54-63
A	US 5954047 A (SYSTEMIC PULMONARY DEVELOPMENT, Ltd.) 1999. 09. 21 全文, 全図 & JP 2001-520088 A & WO 99/20331 A1	1-34, 54-63
A	JP 8-103499 A (株式会社ユニシアジェックス) 1996. 04. 23 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-34, 54-63

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35-43 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲35-43は、粉末を使用者に吸入により投与させる経肺投与方法であり、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 44-53 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲44-53は、凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用であるが、凍結乾燥組成物自体に関するものであるか、もしくは凍結乾燥組成物の投与方法に関するものであるのか、そのカテゴリーが不明であり、PCT17条(2)(a)(ii)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。